

**Réaction Lymphatique
Sérologie et Allergie
dans la
Leishmaniose Cutanée**

(A propos de 38 observations du Clou de Biskra)

THESE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le samedi 26 novembre 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Chantholl CHUM

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 21 juin 1932 à KOMPONG-THOM (Cambodge)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

RÉACTION LYMPHATIQUE
SÉROLOGIE ET ALLERGIE

dans la

LEISHMANIOSE CUTANÉE

(A propos de 38 observations de Clou de Biskra)

**Réaction Lymphatique
Sérologie et Allergie
dans la
Leishmaniose Cutanée**

(A propos de 38 observations de Clou de Biskra)

THESE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le samedi 26 novembre 1960)

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Chantholl CHUM

Né le 21 juin 1932 à KOMPONG-THOM (Cambodge)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, Cours Gambetta - LYON

1960

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. J. LEPINE
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Assesseur	M. LEVRAT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE,
TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN,
GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique Urologique	CIBERT
Physique Biologique, Radiologie, physiothérapie (détaché à Beyrouth)	PONTHUS
Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire	ROCHET
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	X...
Chimie organique et Toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale	WERTHEIMER
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale	DELORE
Clinique médicale	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique Chirurgicale	MALLET-GUY
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile	GUILLEMINET
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail	BOURRET
Clinique médicale	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie	DREVON
Médecine légale et Déontologie	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique	COUDERT
Clinique otho-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique dermatologique et syphiligraphique . . .	THIERS
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN
Clinique traumatologique des membres	CREYSEL Jean
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY
Histologie	KEHL

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine . . . M. BERGER



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	BERTOYE
Physiologie	CIER J.-François
Physiologie	CHATONNET
Pharmacie galénique et matière médicale	DORCHE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie organique et toxicologie	MM. PERROT Louis
Anatomie pathologique	FEROLDI Jacques
Pharmacie et Pharmacologie	CIER André
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL Roger
Anatomie	DUROUX Emile
Thérapeutique	BRETTE René
Histologie	DUMONT Louis-Prosp.
Hygiène	THIVOLET Jean
Parasitologie	GARIN Jean-Paul
Physique	MORET Robert
Botanique et Cryptogamie	ODDOUX Lucien

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	Chargé d'enseignement	MM. LECUIRE
Cardiologie	—	GONIN André
Obstétrique	—	MATHIEU Jacques
Orthopédie	—	MARION Joseph
Propédeutique médicale	—	PONT Maurice
Pathologie médicale	—	VIGNON Georges
Pathologie médicale	—	REVOL Louis
Pathologie chirurgicale	—	JAUBERT
		de BEAUJEU
Médecine générale	—	TRAEGER Jules
Pathologie chirurgicale	—	GUILLEMIN Georges
Electro-radiologie	—	PAPILLON Jean
Obstétrique	—	BURTHIAULT René
Pédiatrie, Puériculture	—	FRANÇOIS René
Médecine générale	—	GUINET Paul
Pathologie chirurgicale	—	SAUTOT Jean
Chirurgie générale	—	MARION Pierre
Chirurgie générale	—	MICHAUD Pierre
Maladies infectieuses	—	MONNET Paul
Oto-rhino-laryngologie	—	GIGNOUX Marcel
Stomatologie	—	FREIDEL Charles
Médecine générale	—	PLAUCHU Marcel
Pathologie médicale	Chargé d'enseignement	DEVIC Michel
Médecine légale	—	COLIN Marcel
Neurologie	—	GUYOTAT Jean
Obstétrique	—	DUMONT Martial
Urologie	—	DURAND Louis-Noël
Chirurgie générale	—	FRANCILLON Jacques
Médecine générale	—	DESPIERRES Charles
Chirurgie générale	—	de MOURGUES Georg.
Chirurgie générale	—	SAUBIER Eugène
Dermatologie	—	COLOMB Daniel
Médecine du Travail	—	TOLOT François
Neurologie, Psychiatrie	—	SCHOTT Bernard
Ophthalmologie	—	BONAMOUR Georges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur THIERS
Monsieur le Professeur COUDERT
Monsieur le Professeur REVOL
Monsieur le Professeur COLOMB

VINT
31/11/11
31/11/11

A MON PERE

Je lui dois toute mon éducation d'homme.
Il a su me montrer la valeur du labeur, de la persévérance et de la ténacité.

Sa vie pleine de bonté, de probité et d'intégrité est l'héritage très précieux qu'il me donne. Je tiens à rendre la mienne digne de lui .

Ses sacrifices sont si nombreux qu'il est difficile à un fils d'exprimer toute sa reconnaissance envers celui qu'il aime et respecte plus que tout.

A MA MERE,

Elle est mon trésor de tendresse et de sollicitude.

Puisse le fruit de mes efforts adoucir un peu ses peines.

Ces pages sont pour elle pleines d'affection.

A MES GRANDS-PARENTS,

Auxquels m'attache une grande et respectueuse affection.

A MA FEMME,

C'est la compagne dévouée de mes difficiles années.

Je l'assure de mon amour le plus profond.

A MES ENFANTS,

YOUTIKA (Alain)

MYRINDA (Murielle)

Avec tout mon amour paternel.

A MON FRERE, CHUM-CHANSOTHY

Compagnon de tous les moments, son soutien moral et matériel constant a beaucoup contribué à ma réussite.

En témoignage de ma reconnaissance et de ma sincère affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PETITES SŒURS,

Que j'aime profondément.

Mon dévouement leur sera entièrement assuré.

A MON ONCLE OUNG-CHETH,

Son dévouement à notre égard est si grand qu'il ne nous est pas possible d'exprimer en quelques mots notre gratitude et notre attachement.

A MON ONCLE SOKTO-BINHLA ET MA TANTE,

Avec notre profonde reconnaissance et notre sincère affection.

A S. A. SISOWATH-ENTARAVONG ET MADAME,

Ce qu'ils ont fait pour nous ne s'oublie jamais.

En témoignage de notre vive reconnaissance.

A TOUS MES NEVEUX ET A TOUS LES MIENS

L'assurance de notre attachement.

A Monsieur le Médecin Commandant Jacques GIRARD,
Médecin et Spécialiste des Hôpitaux Militaires,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Chef du Service de Dermato-Vénérologie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes,

Plus d'un an passé sous son égide nous a permis d'admirer l'exemple magnifique de l'homme de science inlassable au travail. Il rayonne de clarté, de précision, de logique et d'esprit de critique rigoureux.

Il a bien voulu nous inspirer ce travail et nous l'a fait mener à bien : nous lui en devons la meilleure partie.

Médecin, admirable dans son dévouement, dans son désintéressement, il est de ceux-là mêmes qui honorent notre noble profession. Son esprit est à jamais gravé au fond de notre cœur.

A son prestige de clinicien s'allie sa dignité de Chef. Il reste pour nous l'exemple de probité, d'équité et de dynamisme.

Qu'il veuille trouver ici un faible témoignage de notre profonde gratitude et de notre sincère attachement.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel MAITRE
Spécialiste des Hôpitaux Militaires,
Chef du Laboratoire de Bactériologie et du Service
des Contagieux à l'Hôpital Militaire Desgenettes,

Nous lui devons une précieuse partie de ce travail.

En témoignage de notre respect et de notre vive gratitude.

A Monsieur le Professeur COUDERT,
Professeur de Parasitologie et de Pathologie Exotique
de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon,

Qui nous a ouvert son Laboratoire et aidé de ses travaux et de ses précieux conseils

Il a bien voulu être de nos juges.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude et l'hommage de notre profond respect.

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur THIERS

*Professeur de Clinique Dermatologique et Syphiligraphique
Médecin des Hôpitaux*

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui adresser l'expression de notre dévouée admiration.

A nos Juges :

Monsieur le Professeur Agrégé COLOMB

Professeur Agrégé de Dermatologie

Il a guidé nos premiers pas dans sa spécialité et nous a appris à l'aimer.

A Monsieur le Professeur Agrégé REVOL

Chef du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon

Dont nous avons admiré la clarté de l'enseignement.

Nous les remercions d'avoir accepté de constituer notre jury et les assurons de notre respect.

A son Altesse Royale SAMDACH PREAH UPAYUVAREACH

le Prince NORODOM SIHANOUK

Chef de l'Etat du Cambodge,

Symbole de Paix et d'union nationale,
Hommage de profond respect.

A Monsieur le Médecin Général GIRAUD

Professeur Agrégé du Val de Grace

*Ancien Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes*

A Monsieur le Médecin Général BORON

Professeur Agrégé du Val de Grace

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes*

A Monsieur le Médecin Colonel PROTAR

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

*Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Des Genettes
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

Sa haute bienveillance à notre égard nous
a été un grand honneur.

En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel GIRARDIN

Ancien Major de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Sa bienveillance nous a été un grand
réconfort au cours de nos premières années
d'études.

En témoignage de notre profonde grati-
tude.

A son Excellence Samdach PEN-NOUTH
Ambassadeur du Royaume du Cambodge en France

Symbole de grande sagesse et de dignité
Khmers.

Hommage de profond respect.

A Monsieur le Major-Général LON-NOL
Ministre de la Défense Nationale du Cambodge
Chef d'Etat-Major-Général et Commandant en Chef
des Forces Armées Royales Khmères

A S. A. le Chef de Bataillon SISOWATH METHAVI
Attaché Militaire des Forces Armées Royales Khmères
près l'Ambassade Royale du Cambodge à Paris

Chef bienveillant et dévoué.

Hommage de notre profond respect.

A Monsieur le Médecin-Commandant THAI-SI-CHHIN
Directeur du Service de Santé des Forces Armées Royales Khmères

A Monsieur le Médecin-Colonel DELATOUR

*Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chef du Service d'Oto-Rhino-Laryngologie
de l'Hôpital Militaire Des Genettes*

Il n'est pas homme plus bienveillant que ce chirurgien de grand talent dont la simplicité nous inspire autant de respect que d'attachement.

Qu'il trouve ici un témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel BOUCHER

*Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chef du Service de Pneumo-Phthisiologie
de l'Hôpital Militaire Des Genettes*

Un trop court séjour dans son service nous a permis d'admirer son inlassable activité et son dévouement à l'égard de ses malades et de ses élèves.

A Monsieur le Médecin-Capitaine GRATEAU

Médecin-Chef de la 8^e Légion de Gendarmerie Mobile

Qui a su dépister nombre de nos malades et organiser les visites systématiques.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.

A Monsieur le Médecin-Capitaine FROMANTIN

Assistant des Hôpitaux Militaires

Il s'est toujours montré à notre égard en ancien et en ami, quoiqu'il fût notre supérieur.

Qu'il veuille trouver ici un témoignage de notre sincère attachement et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Médecin-Capitaine OURYUX

Assistant des Hôpitaux Militaires

En témoignage de nos respects.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON ET DES
HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES DE LYON

A Monsieur SARINN-TONG et Madame

Il nous est impossible d'oublier leur grande gentillesse et leur amitié.

En témoignage de notre sincère affection.

A Monsieur et Madame Pierre COUSTAUT

Leur gentillesse naturelle ainsi que leur grande délicatesse à notre égard sont autant de gestes qui touchent le fond de notre cœur.

Il s'y grave une sincère affection.

A la mémoire de Monsieur Louis BRUN et à Madame

Leur amitié si franche nous reste à jamais vivante.

A Madame VALLA

du Bureau des Etudes de l'E.S.S.M.

Elle s'est chargée de toutes nos démarches avec une gentillesse constante.

Qu'elle veuille trouver ici un témoignage de nos remerciements.

A nos Amis :

OUL-CHON

Membre de l'Institut d'Etudes Pédagogiques à Phnompenh

Compagnon de toujours, nous l'assurons
de nos amitiés les plus affectueuses.

HING-KUNTHUON

Médecin de l'Hôpital Psychiatrique à Takhmau

PEN-LONGSENG

HING-KUNTHON

Capitaine KIM-AN-DORE

Attaché Militaire Adjoint de l'Ambassade Royale du Cambodge à Paris

Hubert LAFONT

Interne à la Clinique de l'U.G.M.R. de Lyon

KONG-CHHÆUM

Pharmacien

SIN-THIM

Pharmacien

THONG-BUNSAI

*Chef du Service de Presse
de l'Ambassade Royale du Cambodge à Paris*

TEP-SOKHO

notre filleul à l'E. S. S. M.

SOTH-UL

*de la Direction Administrative du Service de Santé
des Forces Armées Royales Khmères*

L'assurance de nos sentiments d'amitié
impérissable.

A TOUS NOS CAMARADES ET AMIS DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE DE LYON

A TOUS NOS COMPATRIOTES CAMBODGIENS
STAGIAIRES DE MEDECINE, DE PHARMACIE
ET D'ADMINISTRATION A L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE DE LYON

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE
DE DERMATO-VENEROLOGIE
DE L'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES

En particulier à :

Madame GAUTHIER

dont la gentillesse et la spontanéité nous
ont plus d'une fois touché.

En présentant cette thèse, nous tenons à remercier vivement :

Mademoiselle DERONE

du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Militaire Des Genettes

à qui revient le mérite de l'exécution des réactions de déviation du complément et des techniques de fractionnement d'antigène d'espèce.

Madame SIMON

*du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon*

pour son aimable accueil.

Docteur Y. GIBERT

de nous avoir si précieusement aidé dans la réalisation des réactions d'agglutination des particules.

Mademoiselle CHAUMETON

pour son aide inlassable et efficace.

INTRODUCTION

Le Bouton d'Orient, sommairement décrit par RUSSEL [109] dès 1756, n'a fait l'objet d'études cliniques qu'à partir des Campagnes d'Afrique du milieu du 19^e siècle. Les publications françaises de cette époque sont l'œuvre des médecins militaires. Dans l'Armée d'Afrique, on le décrit à Biskra à partir de 1844 et, en Syrie, WILLEMIN l'étudie à Alep en 1854.

Si, depuis cette date, de nombreux travaux français et étrangers ont fait progresser nos connaissances sur cette maladie, si elle reste l'objet des préoccupations des médecins des diverses régions endémiques, elle demeure habituellement presque inconnue en France.

Ce n'est qu'à la suite des expéditions militaires dans les zones endémiques avec la participation du Contingent que la parasitose se développe en véritables petites épidémies en Métropole.

C'est ainsi qu'en 1881, à l'occasion de la Campagne de Tunisie, DEPÉRET et BOINET, cités par LAVERAN [68], signalent une épidémie de 25 cas au camp de Sathonay près de Lyon.

Depuis 1956 les opérations en Algérie ont entraîné une recrudescence de la maladie dans les zones endémiques et l'éclosion ou le dépistage de nombreux cas en Métropole. Ainsi que l'écrivent PAGÈS et MANY [93], la leishmaniose cutanée est devenue une maladie d'actualité. Elle fait l'objet de nombreuses publications qui attirent l'attention des praticiens sur son existence et font le point de nos connaissances actuelles [1, 7, 8, 12, 20, 34, 35, 36, 37, 47, 49, 50, 66, 67, 82, 93, 94, 95, 98, 106, 117, 119, 120 et 125].

A l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes à Lyon, nous en avons observé et traité 38 cas, de 1958 à 1960.

Le but du présent travail est de publier les observations que nous avons pu faire à leur propos sur les plans clinique et biologique.

Dans une première partie, nous rappelons l'épidémiologie de l'affection et nous faisons une étude clinique de nos 38 cas.

Dans une deuxième partie, nous publions les résultats des études allergologique et sérologique.

Nous avons étudié l'allergie cutanée des malades et des sujets sains dont la plupart avaient séjournés en zone d'endémie.

L'étude sérologique comprend deux parties :

La première a été effectuée dans le laboratoire du Professeur J. COUDERT que nous remercions ici respectueusement de sa confiance et de l'aide qu'il nous a apportée. Nous avons collaboré avec le Docteur Y. GIBERT qui, entre autres choses, a étudié personnellement la réaction d'agglutination des particules de bentonite.

La deuxième partie a été effectuée par le Médecin Lieutenant-Colonel MAÎTRE, Chef du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Des Genettes, que nous remercions vivement pour son importante participation à ce travail.

Nous terminons par un aperçu sur la thérapeutique et la prophylaxie.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

DEFINITION ET HISTORIQUE

Les leishmanioses sont des dermatoses parasitaires dont le germe causal est un protozoaire hébergé dans les cellules du système réticulo-endothélial et appartenant à la famille des *Trypanosomidae*, genre *Leishmania*. Leur cadre comprend, outre la leishmaniose cutanée due à *Leishmania tropica*, la leishmaniose cutanéomuqueuse américaine due à *Leishmania brasiliensis* et les formes viscérales du kala-azar méditerranéen et du kala-azar indien dont les agents sont respectivement *Leishmania infantum* et *Leishmania donovani*.

Par leurs caractères morphologiques et cultureux ces parasites sont très voisins les uns des autres. Seule l'inoculation au *Spermophile* et à l'écureuil *Xerus Getulus* permet de distinguer *Leishmania donovani* de *Leishmania tropica*. Les autres critères biologiques d'identification qu'on leur a appliqués sont d'interprétation difficile. C'est pourquoi on admet maintenant qu'il s'agit de races voisines d'une même espèce, identifiables par leurs manifestations cliniques et leurs caractères épidémiologiques.

L'histoire des leishmanioses cutanées commence en 1756 avec RUSSEL. Elle est reprise, cent ans plus tard, par les descriptions cliniques des auteurs français. Mais la pathogénie exacte de l'affection est presque mystérieuse et une foule d'hypothèses est émise sur sa nature : action de l'eau, de la silice, fluxion des glandes sudoripares, débilité de l'organisme, rôle des champignons, des bactéries, etc...

On s'accorde pour reconnaître à FLEMING le mérite d'avoir prouvé, en 1868, la nature infectieuse de la maladie, en s'inoculant lui-même. Cependant on raconte aussi que, depuis des temps reculés, des Juifs

de Bagdad pratiquaient l'inoculation à leurs jeunes enfants, dans le but de les prémunir (P. MANSON, *Trop. Diseases*, 5^e éd., page 217, cité par LAVERAN [68]).

En 1884, CUNNINGHAM [31], voit le premier l'agent pathogène, mais l'interprète mal et en 1898, BOROWSKI, cité par ANSARI [2], le définit clairement comme un protozoaire possédant un noyau et un kinétoplaste parasitant les cellules hôtes. Mais c'est à Boston en 1903 que J.H. WRIGHT donne une description complète du parasite et l'identifie à un protozoaire. Un an plus tard, MARZINOWSKI [80] et BOGROFF confirment cette découverte et bientôt de nombreux observateurs constatent l'existence du parasite dans les Boutons d'Orient des différents territoires d'endémie.

En 1906, après la description de *Leishmania donovani*, agent du kala-azar, donnée par ROSS, LUHE classe le parasite du Bouton d'Orient dans le même genre et le baptise *Leishmania tropica*. Cette classification est confirmée par les résultats de cultures obtenus par NICOLLE et SICRE en 1908 [86].

La transmission par un vecteur ailé est admise par LAVERAN qui soupçonne la mouche domestique. Ce sont les frères SERGENT qui ont présenté au début du siècle et démontré en 1921 que ce vecteur ailé était le Phlébotome.

La question du réservoir de virus animal était posée dès 1854, bien avant l'ère microbiologique, par ce génial précurseur de la pathologie infectieuse qu'était WILLEMIN, qui soulignait la fréquence de la maladie chez les chiens d'Alep. En 1915, les frères SERGENT trouvent le parasite dans le sang de la tarente et, en 1941, KRIUKOVA met en évidence le rôle des gérilles.

Les recherches modernes portent surtout sur les moyens de diagnostic indirect par l'utilisation d'antigène spécifique et sur les campagnes de prophylaxie spécifique que les auteurs russes effectuent depuis une douzaine d'années.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La multiplicité imposante des dénominations vernaculaires de la Leishmaniose cutanée, 45 en tout d'après FICK, cité par H. BEHJET [58], donne une idée de l'étendue de la zone infestée qui est comprise entre le 15° et le 45° parallèles Nord, de l'Atlantique jusqu'à l'Inde. Elle en montre en même temps les caractères particuliers, qui sont la multiplicité, mais aussi la dispersion et la limitation des foyers endémiques.

En Asie, à côté des foyers limités du Moyen-Orient, il existe de vastes zones endémiques en Iran, au Turkestan, sur le pourtour de la Caspienne. En Inde elle se voit au Nord-Ouest de la ligne Bombay-Déhli, au-delà de laquelle on ne rencontrerait que le kala-azar indien. On a signalé aussi quelques cas en Chine et aux Philippines.

Sur le continent africain les cas sont fréquents dans les zones des savanes, du Sénégal à l'Erythrée. Mais les foyers les plus importants s'alignent sur la lisière Nord du Sahara, au pied de l'Atlas, notamment dans le Sud Constantinois (Biskra et ses environs immédiats, Touggourt, Mila), dans le Sud Tunisien (Gafsa) et sur les bords du Nil. Les cas sont plus rares dans le Sud Oranais et le Sud Marocain.

Le pourtour de la Méditerranée constitue une zone endémique affectant notamment la Calabre, la Sicile, la Sardaigne, Chypre, la Crète et les îles grecques et respectant le littoral nord-africain.

Quelques cas autochtones ont été observés en France, dans le Roussillon et le Languedoc, ainsi qu'en Espagne et au Portugal.

RESERVOIRS DE VIRUS ET VECTEURS

Le Bouton d'Orient évolue de façon endémique. Les faits cliniques et expérimentaux prouvent que la transmission peut se faire directement d'homme à homme. BLANC et CAMINOPÉTROS [13] ont insisté sur la contamination directe dans les épidémies familiales.

Cependant la prédominance des lésions aux parties découvertes, ainsi que les poussées épidémiques saisonnières, avaient depuis longtemps suggéré l'intervention d'un vecteur ailé dans la transmission, lorsque les frères SERGENT et leurs collaborateurs démontrèrent le rôle des phlébotomes. Ils reproduisirent le B.O. à Alger où la maladie n'existe pas, en déposant sur les scarifications faites sur la peau des volontaires le produit du broyat de Phlébotomes parasités récoltés à Biskra. D'autres insectes, particuliers à certains climats, sont vraisemblablement capables, eux aussi, de transporter le virus. Mais les principaux vecteurs sont les Phlébotomes.

Les trois espèces les plus souvent incriminées sont *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus sergenti*, et *Phlebotomus caucasicus*.

On sait que ces psychodidés dont la répartition géographique est dans l'ensemble celle des Boutons d'Orient ressemblent à de petits papillons de nuit, de 1,5 à 3 millimètres de long, au corps velu, aux ailes lancéolées ; seule la femelle est hématophage, elle pique la nuit et sa taille lui permet de traverser la moustiquaire. Elle est casanière,

la portée de son vol est relativement faible. Les larves se développent sur les matières en décomposition et sur les déjections des reptiles et des arthropodes. Les insectes ailés éclosent en grand nombre au début de l'été. Il n'y a qu'une génération par an.

Cet insecte n'est pas seulement un vecteur, mais aussi un hôte intermédiaire, et de nombreuses formes de *leptomonas* se multiplient et se développent dans l'hypopharynx [103].

Il constitue un réservoir de virus. L'homme malade en est un autre sans aucun doute, mais comme les lésions humaines les plus durables restent très rarement infectantes pendant un an, il faut, rappelle RANQUE, rechercher un autre réservoir de virus pour expliquer la contamination des Phlébotomes qui naissent l'été suivant et qui sont responsables de la nouvelle poussée épidémique saisonnière.

Les réservoirs de virus animaux, cités depuis NICOLLE [89], tels que chien, chat, tarente, souris, taupe, écureuil, chauve-souris, sont toujours évoqués selon les régions, mais c'est le rôle des gerbilles qui est le mieux établi. Les travaux russes ont démontré l'existence d'une infection leishmanienne spontanée chez 30 % de *Rhombomys Opimus* et de nombreuses autres gerbilles, ainsi que la possibilité qu'ont les phlébotomes indemnes de s'infester après piqûres des lésions cutanées de ces petits animaux.

La constance du taux d'endémicité des rongeurs au cours de l'année est expliquée par la lenteur d'évolution de leur maladie, par leur absence d'immunité et par les conditions micro-climatiques que les phlébotomes trouvent dans leurs terriers et qui leur permettent de s'y développer durant toute l'année.

CHAPITRE II

I. — OBSERVATIONS

Obs. 1. — Sei... Jean, 23 ans, Biskra-Ville 20 mois, de mars 1956 à novembre 1958.

Incubation maxima : 20 mois.

Début vers le 1^{er} novembre 1957, à Biskra même, par une lésion unique sèche du bras gauche sous forme de papule érythémateuse de 10 cm. Essaimage périphérique de petits éléments qui confluent, puis à distance une lésion sur la pommette et une lésion sur le flanc.

A l'entrée, le 29 janvier 1958, après 3 mois d'évolution, les éléments ont tous le même aspect humide, ulcéro-croûteux, infiltré. Satellite de la lésion brachiale, une adénopathie axillaire, dure, mobile, indolore.

Glucantime : 1 seule série de 59 gr en 10 jours.

Evolution simple.

Obs. 2. — Che... René, 24 ans, El Outaïa (20 km de Biskra) 13 mois, de novembre 1957 à octobre 1958.

Incubation maxima : 9 mois.

Début : fin août 1958, par une lésion unique du pied gauche.

A l'entrée, le 28 octobre 1959, après 2 mois d'évolution, 3 localisations : 2 humides, l'une sur la jambe droite, avec une large ulcération 3 cm/2 cm, au sommet d'une papule violacée, l'autre sur le pied gauche ayant même aspect. La troisième est une forme sèche, papulo-squameuse, avec de rares croûtes, siégeant sur le dos du pied gauche.

Importante lymphangite tronculaire du mollet et adénopathie inguinale gauche, monoganglionnaire, douloureuse, non influencée par un traitement pénicilliné préalable.

Glucantime : après 1 série de 90 gr en 17 jours, les lésions cutanées sont seulement améliorées, la lésion lymphatique pratiquement guérie. Après deuxième cure de 81 gr en 3 semaines, guérison.

Au cours de la série médicamenteuse, Leptospirose ictéro-hémorragique, objectivée par courbe thermique, signes rénaux et méningés et présence de nombreux leptospires dans les urines. Identification sérologique non pratiquée.

Obs. 3. — Sol.. Paul, 22 ans, El Outaïa 15 mois, de juillet 1957 à septembre 1958.

Incubation maxima : 10 mois.

Début en septembre 1958, par de nombreuses petites lésions ulcérées.

A l'entrée, le 13 novembre 1958, après 2 mois d'évolution, toutes les lésions sont de type humide, une douzaine de tubercules ulcérés, dispersés sur les membres et sur le dos.

Lymphangite tronculaire, semée de nodosités dures, douloureuses et adénopathies satellites au niveau de la cuisse et de la région inguinale gauche, du bras et de l'aisselle droits.

Inefficacité totale de l'antibiothérapie préalable sur les lésions lymphatiques.

Glucantime : 96 gr en 15 jours. Toutes les lésions se cicatrisent en éléments secs, lupoides et érythémato-squameux. Guérison de la lymphangite. La deuxième cure de 76 gr en 15 jours provoque arthralgies et mouvements fébriles.

Les fragments de lésions cutanées ensemencés sur milieu N.N.N. ont donné de nombreux *Leptomonas*, origine de la souche « Paul ».

OBS. 4. — Meu... Alexis, 22 ans, El Outaïa et M'zita (34 km de Biskra)
12 mois, de novembre 1957 à novembre 1958.

Incubation maxima : 9 mois.

Début vers fin juillet 1958, par une lésion humide ulcérée guérie spontanément. Puis en septembre, efflorescence sur tout le corps, notamment les membres, où siègent de très nombreux éléments.

A l'entrée, le 5 décembre 1958, après 3 mois d'évolution, c'est une forme mixte. On compte une trentaine d'éléments de 5 à 50 mm de diamètre, la plupart de petite taille, les uns secs, papuleux ou papulo-squameux, les autres humides papulo-croûteux ou ulcéro-nodulaires.

Adénopathies satellites importantes, inguinales, axillaires, latéro-cervicales, dures, mobiles, indolores. Pas de lymphangite.

Glucantime : 262 gr en 3 séries (94, 78 et 90 gr respectivement en 15, 15 et 17 jours), en 3 mois. Après la deuxième cure toutes les lésions cutanées paraissent cicatrisées sous forme de taches dyschromiques, atrophiques, certaines érythémateuses, non infiltrées. Il persiste quelques adénopathies inguinales. Cependant, 1 mois après la fin de cette deuxième cure, on note, fait unique dans notre série, une récurrence au niveau de la tête du péroné gauche, sous forme d'une lésion ulcéro-nodulaire de 15 mm de diamètre, dont le dermogramme révèle de rares leishmanies après coloration au May-Grunewald-Giemsa. La troisième cure provoque une amélioration. Le malade est perdu de vue.

Le traitement a été bien supporté, légers mouvements fébriles à la fin de la deuxième cure.

OBS. 5. — Cha... Jean, 22 ans, El Outaïa 13 mois, de novembre 1957 à fin octobre 1958.

Incubation maxima : 11 mois.

Début vers fin octobre 1959, par une petite papule lenticulaire. Le malade est couvert de lésions dans les 5 jours suivants, dit-il, et après son arrivée en Métropole.

A l'entrée, le 8 décembre 1959, après 1 mois et demi d'évolution, on compte 36 éléments dont le plus important est celui du nez : ovalaire de 22 mm/18 mm, ulcéré, humide à fond rougeâtre et granuleux, accompagné d'érythème en ailes de papillon, non douloureux, à la racine du nez. Les autres sont ulcéro-nodulaires, squamo-croûteux, rupioïdes, de taille variant entre 5 et 10 mm, siégeant sur les 4 membres.

Une adénopathie inguinale droite monoganglionnaire, grosse comme une datte, dure, mobile et peu douloureuse à la pression.

Glucantime : 1 seule série de 90 gr en 17 jours.

Evolution simple. Le malade sort entièrement guéri. Démobilisé, il n'a pu être suivi.

Obs. 6. — Joa... Joseph, 22 ans, El Outaïa 12 mois et demi, du 7 novembre 1957 au 28 novembre 1958.

Incubation maxima : 11 mois.

Début : octobre 1958, par plusieurs maculo-papules érythémateuses. Depuis la première semaine de novembre, augmentation de taille des lésions dont la plupart s'ulcèrent.

A l'entrée, le 12 janvier 1959, après 3 mois et demi d'évolution, il porte 9 éléments ulcéro-croûteux et érythémato-squameux, reposant sur une base infiltrée : 5 ulcérés et 4 secs, allant de 4 à 40 mm de diamètre, siégeant sur l'arête du nez, sur la pommette gauche, sur le cou, sur le bras, l'épaule, la fesse et la jambe droits.

Adénopathies axillaires, épitrochléennes, inguinales droites, dures, mobiles et indolores.

Glucantime : 2 séries (90 et 45 gr, soit 135 gr au total) en 25 jours.

Evolution simple, fébricule au septième jour de la première série qui n'a pas empêché de continuer la cure jusqu'à la fin. Après la deuxième cure, épidermisation totale des lésions qui restent hyperchromiques.

Obs. 7. — Lam... Roger, 22 ans, El Outaïa 12 mois, du 7 novembre 1957 au 15 novembre 1958.

Incubation maxima : 10 mois et demi.

Début vers le 20 septembre 1958, par une petite papule sur la pommette droite, suivie bientôt par d'autres, distribuées sur les membres. Extension des lésions malgré des traitements variés, antibiotiques (Auréomycine et Pénicilline) et antiseptiques (Mercurochrome et Collargol).

A l'entrée, le 13 janvier 1959, soit après une évolution de 4 mois environ, il existe une vingtaine d'éléments dispersés de la tête aux pieds, de taille variant entre 4 et 50 mm de diamètre, les uns ulcérés, les autres ulcéro-croûteux ou érythémato-squameux. Sur la joue droite, une ulcération de 2 cm, ovale, recouverte d'une croûte jaunâtre, à base infiltrée. Les autres se distribuent au maxillaire inférieur, sur les racines et les extrémités des 4 membres.

Polyadénopathies bilatérales, axillaires et inguinales, de volume variable dont la plus grosse est comme une olive. Elles sont dures, mobiles et indolores.

Glucantime : 2 séries, 90 et 57 gr, soit 147 gr au total en 27 jours.

Evolution : à la deuxième injection de la première série, température à 39°5 pendant une semaine, de cause dentaire (Pénicilline 1 million/jour pendant 8 jours).

La deuxième cure provoque, à la sixième injection, des poly-arthralgies scapulo-humérales, coxo-fémorales et costo-vertébrales avec gêne respiratoire telle qu'on est obligé d'interrompre le traitement. En fin de compte, aplatissement total des lésions qui deviennent des taches circonscrites rouge-orangé, squameuses, présentant encore un infiltrat finement réticulé à la vitro-pression.

OBS. 8. — Bon... Jean, 23 ans, Barika, El Outaïa 12 mois, du 15 octobre 1957 au 20 novembre 1958.

Incubation maxima : 12 mois.

Début le 5 novembre 1958, par une papule lenticulaire, non prurigineuse de la joue droite. 10 jours plus tard, elle augmente de taille, malgré les soins locaux (Néomycine, Mercurochrome, Biocidan).

À l'entrée, le 21 janvier 1959, à 2 mois et demi d'évolution, on note deux ulcérations de la joue droite, dans la région prétragienne. Grossièrement arrondies, de tailles respectives de 3 cm et 2 cm de diamètre, à 2 cm l'une au-dessus de l'autre. Leurs bords sont irréguliers, taillés à pic; d'un fond rougeâtre s'écoule une sérosité claire. Aréole d'érythème semée de tubercules saillants comme des têtes d'épingle.

Une grosse adénopathie latéro-cervicale droite, dure, mobile, indolore et micro-polyadénopathies axillaires et inguinales de même caractère que la précédente.

Glucantime : 1 série de 90 gr en 17 jours. Cortancyl 15 mg/jour les 7 derniers jours. Dessèchement et cicatrisation obtenus pratiquement à la fin du traitement.

Evolution simple.

OBS. 9. — Gen... Claude, 22 ans, El Outaïa 3 mois, de juillet 1957 à octobre 1958.

Incubation maxima : 14 mois.

Début vers le 17 janvier, par une papule de la main droite, puis une autre sur le coude gauche, sans prurit, sans signes généraux. 13 jours plus tard, une autre à la face interne du bras gauche. Magnamycine (1 gr par jour pendant une semaine) + Auréomycine pommade, sans succès.

À l'entrée, le 17 novembre 1959, après une évolution d'un mois environ, on note : 4 éléments lupoïdes secs sur la face dorsale de la main droite, sur la face d'extension de l'avant-bras gauche, le coude gauche et la face interne du bras droit, de taille variant entre 15 et 35 mm de diamètre. Ce sont des nappes érythémato-squameuses, recouvertes de croûtes sèches, avec infiltrats en grains sucre d'orge visibles à la vitropression.

Adénopathies axillaires et inguinales importantes, comme des noyaux de datte, molles, indolores, sans périadénite.

Glucantime : 2 séries consécutives, la première 90 gr à l'hôpital en 17 jours, la deuxième 45 gr à titre externe.

Evolution simple.

OBS. 10. — Mor... Jean-Paul, 21 ans, 64 kgr, Biskra-Ville 7 mois, du 22 juillet 1958 au 17 février 1959.

Incubation maxima : 2 mois et demi.

Début le 6 octobre 1958, par des ulcérations cratériformes du bras droit, suivies d'autres à la main gauche, au cou et à la région rétro-auriculaire gauche, 3 mois après.

À l'entrée, le 23 mars 1959, soit après 8 mois d'évolution : 5 lésions de taille variant entre 1 et 5 cm de diamètre, à centre atrophique, achromohyperchromiques et squameux avec infiltrat lupoïde à la périphérie ; au niveau de l'avant-bras droit et sur le dos de la main gauche. Dans la région rétro-auriculaire gauche et dans la région sous-maxillaire droite, 2 lésions sèches discrètes, infiltrées en nappe.

Un cordon de lymphangite tronculaire dur sur la face interne du bras gauche. Une adénopathie sus-épitrochléenne droite comme un pois et une sur la face latéro-cervicale droite, volumineuse comme une noisette : dures, mobiles et indolores.

Glucantime : 2 séries de 90 gr chacune, 180 gr au total.

Evolution : mouvements fébriles, amaigrissement de 3 kgr, avec éosinophilie sanguine à 16 % à la fin de la première cure.

Obs. 11. — Moi... Jean, 24 ans, El Outaïa 6 mois, du 22 juillet 1958 au 17 février 1959.

Incubation maxima : 2 mois et demi.

Début vers le 15 novembre 1958, par une lésion ulcérée et croûteuse de l'avant-bras gauche avec suppuration épisodique. Vu le 13 avril 1959, après 4 mois d'évolution, avec adénopathies axillaires bilatérales.

Entré le 2 juin 1959, après 6 mois d'évolution, avec une lésion érythémateuse et atrophique, légèrement hyperchromique, de 5 cm, sur la face d'extension de l'avant-bras gauche ; squames-croûtes adhérentes dont l'ablation fait soudre un peu de pus jaunâtre.

Adénopathies sus-épitrochléennes et un petit ganglion axillaire gauche, indolores.

Glucantime : 3 séries en 46 jours, au total 180 gr (90, 45 et 45 gr).

Evolution : minimales poly-arthralgies, petits mouvements fébriles et éosinophilie à 10 %, 2 jours avant la fin de la première série médicamenteuse.

Obs. 12. — Bou... Fernand, 21 ans, 61 kgr, Biskra-Ville 3 mois, du début de juillet 1959 à fin septembre 1959.

Incubation maxima : 2 mois.

Début, septembre 1959, par une papule centrée par un « bouton d'acné » au bras droit. Essaimage en une quinzaine de jours à l'autre bras.

A l'entrée, le 19 novembre 1959, on a 5 éléments sur les deux avant-bras, 3 à gauche, 2 à droite, sur leur face postérieure juste au-dessous des coudes. Ils sont papuleux ou papulo-croûteux avec croûte épaisse, rupioïde, sur un fond ulcéré nécrotique et papillomateux. Le plus large a 4 cm de diamètre environ avec une base très infiltrée où la vitro-pression montre des granulations lupoides. Semis de papulo-pustulètes disséminées à distance des lésions.

Adénopathies sus-épitrochléennes symétriques, pisiformes, non douloureuses, d'autres le long du paquet vasculaire huméral droit et adénopathies axillaires bilatérales.

D'autre part le malade, convalescent d'une hépatite virale ayant évolué en septembre 1959 sans séquelle biologique appréciable, présente, en outre, une syphilis latente, probablement récente, attestée par un Kolmer positif au-delà du 1/40. Une dysenterie amibienne parasitologiquement confirmée, associée à une lambliaose intestinale, survient en décembre.

Reçoit en 3 mois deux séries de Glucantime, la première en 20 jours, la deuxième en 10 jours, avec une dose totale de 135 gr, séries séparées et suivies par les traitements associés pénicilliné antisiphilitique et iodo-arsénical antiamibien.

Evolution simple.

OBS. 13. — Bou... Jean, 20 ans, 66 kgr, Biskra-Ville 4 mois, du 1^{er} juillet au 8 novembre 1959.

Incubation maxima : 4 mois environ.

Début vers le 27 octobre 1959, à Biskra même, par plusieurs papules disséminées sur le thorax et les membres, non prurigineuses.

A l'entrée, le 8 décembre 1959, soit après 2 mois d'évolution, on note de multiples lésions sur le thorax, les membres supérieurs et le cou. De forme mixte, elles sont de petite taille et la plus grande a 1 cm de diamètre environ ; sur le coude droit, une lésion croûteuse sur une cicatrice atrophique ; sur le bord cubital de la main gauche, une lésion nodulaire ; 3 éléments confluent de même type sur la quatrième commissure de la main gauche ; sur le thorax, face latérale gauche, une lésion ulcéro-nécrotique de 1 cm, entourée d'une aréole d'érythème modérée. Une lésion papulo-croûteuse dans la région sus-épineuse droite entourée d'un semis d'infiltrats miliaires et 2 lésions sèches sur la face antéro-latérale droite du cou.

Adénopathie axillaire droite, comme un noyau de datte, indolore, mobile. Un gros ganglion, comme une noisette, sus-réto-claviculaire droit, indolore, mobile sous la peau enflammée érythémateuse.

Glucantime : 2 cures, total 135 gr.

Evolution : éruption érythémateuse au sixième jour de la deuxième cure, interruption 3 jours, puis reprise prudente à doses faibles sous Cortancyl.

OBS. 14. — Cam... Daniel, 21 ans et demi, 64 kgr, 12 mois aux alentours de Biskra, du 23 juin 1959 au 6 octobre 1959, dont 4 mois à Biskra-ville.

Incubation maxima : 6 mois ; minima : 1 mois et demi.

Début, 16 novembre 1959, par une papulo-pustule acnéiforme de l'hypocondre droit. Vu à la consultation le 17 décembre 1959, nous nous abstenons de le traiter, la lésion étant trop minime. Le diagnostic a été confirmé par l'intradermoréaction. 28 jours après, apparaît une autre lésion de 2 cm de diamètre, évoluant rapidement, prenant le type sec, croûteux, située sur le cou-de-pied gauche.

A l'entrée, le 14 janvier 1960, même état de lésions, sans adénopathie.

Glucantime : 2 séries, 90+45 gr, au total 135 gr, en 24 jours.

Evolution simple, mais petits mouvements fébriles à 38°5 à la fin de la deuxième cure.

OBS. 15. — Usa... Emile, 21 ans et demi, 62 kgr 500. Biskra-Ville 17 mois.

Y a toujours cantonné depuis le 21 août 1959.

Incubation maxima : 1 mois et demi.

Début, 15 octobre 1959, par un nodule sur la face interne de l'avant-bras gauche, suivi d'autres sur le poignet.

A l'entrée, le 25 janvier 1960, après 3 mois et demi d'évolution, on note 3 lésions : 2 ulcéro-nodulaires, l'une sur la face interne de l'avant-bras gauche, l'autre sur le poignet droit de 1 cm de diamètre chacune ; la troisième, papuleuse, recouverte d'un épiderme finement squameux, sur la région sous-malléolaire interne du pied droit.

Adénopathies sus-épitrochléennes droites et poly-adénopathies axillaires bilatérales, dures, mobiles et indolores. Lymphangite tronculaire indurée sur l'avant-bras droit.

Glucantime : 1 seule série de 90 gr en 17 jours.

Evolution simple, sauf fébricule avec asthénie, vertiges et céphalées.

Obs. 16. — Dum... Georges, 22 ans, 64 kgr 500, Biskra-Ville 11 mois, depuis le 1^{er} juillet 1959.

Incubation maxima : 5 mois.

Début, fin novembre 1959, par plusieurs papules érythémateuses.

A l'entrée, le 11 février 1960, après une évolution de 2 mois et demi, on note 4 lésions ulcéro-croûteuses, siégeant sur le dos du pied, le mollet, la cuisse et l'épaule gauches.

Pas d'adénopathie, ni de lymphangite.

Glucantime : 1 seule série de 90 gr en 17 jours (le malade aurait reçu 90 gr avant son séjour dans notre service).

Evolution simple : désinfiltration rapide et épidermisation complète des lésions.

Obs. 17. — Dum... Emile, 29 ans, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 15 mars au 2 août 1959.

Incubation maxima : 3 mois et demi.

Début, début juillet 1959, par plusieurs papules érythémateuses, sur la jambe gauche et le bras droit, qui ne cessent d'augmenter de taille depuis.

A l'entrée, le 7 septembre 1959, le malade présente 4 lésions : 2 sur la jambe gauche sous forme de volumineux nodules ulcérés un peu aplatis, de 5 cm/5 cm. Le centre est occupé par une ulcération de 3 cm de diamètre à fond nécrotique et purulent, à bords surélevés, nets, un peu déchiquetés, non décollés.

A la périphérie, l'infiltration des nodules est constituée par un érythème réductible à la vitro-pression, dans laquelle on ne distingue pas de granulations bien organisées.

Dans la région malléolaire droite, il existe une lésion de même type et de même taille, mais d'infiltration plus étendue, sous un épiderme hyperkératosique. Sur l'avant-bras droit siège une lésion ulcérée et suppurée, de même taille que les précédentes.

La réaction lymphatique se traduit par un cordon induré porteur d'un nodule à la face inféro-interne de la cuisse gauche, mais il n'y a pas d'adénopathie volumineuse.

Glucantime : 2 séries de 90 gr chacune, soit au total de 180 gr en 34 jours.

Evolution assez simple, avec quelques myalgies bicipitales et deltoïdiennes, et mouvements fébriles à la fin de la deuxième cure avec poussée d'éosinophilie sanguine à 7 %.

La culture sur N.N.N. d'un fragment de lésion cutanée a permis d'isoler de très nombreux leptomonas, origine de la souche « Elie ».

Obs. 18. — Bel... Jean, 46 ans, 66 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 16 mars au début août 1959.

Incubation maxima : 6 mois ; minima : 1 mois et demi.

Début vers le 1^{er} septembre 1959, par une papule de la taille d'un petit pois, de couleur rouge, prurigineuse, sur la face interne de l'avant-bras droit. Puis infiltration périphérique et en même temps traînée de lymphangite remontant jusqu'à la moitié du bras. 3 semaines après, fistulisation du bouton. Traité par Terramycine per os pendant une semaine qui sèche la pustule et stoppe l'extension de la lymphangite, mais ne les guérit pas.

A l'entrée, le 20 octobre 1959, après 1 mois et demi environ d'évolution, on note une lésion ulcéro-nodulaire, large comme une pièce de 5 francs. L'ulcération centrale de 3 cm/2 cm est recouverte d'une croûte sur un fond purulent, bourgeonnant et papillomateux. Ses bords sont infiltrés et semés de petites ulcérations recouvertes d'une croûte.

La participation lymphatique est très importante, caractérisée par un cordon induré de lymphangite, s'étendant de la lésion jusqu'au 1/3 supérieur du bras, recouvert d'un tégument érythémateux et jalonné de 4 volumineuses nodosités échelonnées. Celles-ci ont chacune le volume d'une cerise, le cordon celui d'un crayon.

L'adénopathie axillaire ne se développe qu'ultérieurement.

La culture d'un fragment de peau et celle d'un fragment de nodule lymphangitique, sur le nouveau milieu, ont donné une pousse intense de leptomonas.

Glucantime : 135 gr, 2 séries en 28 jours.

Evolution excellente : cicatrisation lupoïde, achromique et atrophique de la lésion cutanée. Affaissement et résolution de la lymphangite et de ses nodules en fin de traitement.

Quelques mouvements fébriles et éosinophilie sanguine à 10 % au milieu du traitement.

Obs. 19. — Her... Marc, 34 ans, 80 kgr 800, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 18 mars au 2 août 1959.

Incubation maxima : 5 mois et demi ; minima : 1 mois.

Début vers août 1959, par une papule surélevée centrée par une pustule sèche blanchâtre. Puis la lésion s'agrandit et devient nécrotique.

A l'entrée, le 22 octobre 1959, après une évolution de 1 mois et demi, le malade porte 3 éléments : 2 secs lupoïdes et infiltrés, de 5 mm/5 mm sur la face antérieure de la cuisse droite et de 15 mm sur la fesse droite ; un humide, ulcéré et suppuré, infiltré et peu saillant, de 50 mm de diamètre, siégeant sur la face dorsale de la main droite.

Mono-adénopathie discrète sus-épitrochléenne droite.

Glucantine : 1 seule série de 90 gr qui a rapidement raison des lésions.

Evolution simple.

Obs. 20. — Amb... Antoine, 40 ans, 86 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 16 mars au 6 août 1959.

Incubation maxima : 6 mois.

Début, 1^{er} septembre 1959, par une papule dans la région sus-rotulienne droite.

A l'entrée, le 26 octobre 1959, après 2 mois d'évolution, il existe une dizaine de lésions papulo-nécrotiques et croûteuses, d'âges et de tailles différents, disséminées sur le corps mais prédominant sur les membres. La plus importante siège sur la face antérieure de la cuisse droite : c'est une lésion nécrotique, arrondie, sanguinolante, à bord régulier et recouverte d'une croûte épaisse et rupioïde un peu décollée sur son pourtour mais adhérente par des languettes en clou sous-jacentes. Le centre a les dimensions d'une pièce d'un franc. Sa base est entourée d'une aréole d'érythème, sans infiltration visible à la vitro-pression.

Adénopathie monoganglionnaire axillaire droite du volume d'une cerise, dure et indolore.

Glucantime : 2 séries, 135 gr, entraînant épidermisation des lésions papulo-nécrotiques en les « lupoidisant », en 25 jours.

Evolution satisfaisante. Réaction fébrile disparaissant à la diminution de la dose, accompagnée d'éosinophilie sanguine à 9 % et V.S. à 19/50.

Obs. 21. — Lab... Marie-Marcel, 41 ans, 77 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 16 mars au 5 août 1959.

Incubation maxima : 3 mois et demi.

Début, début juillet 1959, avant son retour en Métropole, par plusieurs papules disséminées sur les membres inférieurs.

A l'entrée, le 26 octobre 1959, après 4 mois d'évolution environ, on note 4 éléments de type humide : 2 sur le genou droit et 2 sur la hanche droite. Le plus gros sur le genou a les dimensions d'une pièce de 2 francs, le plus petit celui d'une lentille.

Adénopathie crurale droite faite de petits ganglions durs, mobiles et indolores.

Glucantime : 2 séries, 135 gr au total, en 30 jours.

Evolution compliquée d'une poussée d'érythrodermie au dixième jour de traitement avec œdème des paupières, des joues et des oreilles, qui dure 5 jours.

Obs. 22. — Pes... Jean, 24 ans, 76 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 16 mars au 2 août 1959.

Incubation maxima : 4 mois.

Début, 14 juillet 1959, par 4 maculo-papules lenticulaires au niveau du cou-de-pied gauche. 15 jours après, pustulisation de toutes les lésions.

A l'entrée, le 26 octobre 1959, après 3 mois et demi d'évolution environ, on note 5 éléments ; 4 sur le cou-de-pied, le cinquième sur la face antéro-externe de la jambe gauche. Ce sont des lésions ulcéro-nodulaires recouvertes d'une croûte épaisse avec nette infiltration de l'aréole d'érythème.

Importante adénopathie satellite crurale gauche à la pointe du triangle de Scarpa, constituée par deux ganglions allongés, durs et indolores du volume d'un noyau de datte.

Glucantime : 2 séries, au total 117 gr, la première de 90 gr, la deuxième incomplète, en 24 jours.

Evolution avec mouvements fébriles, arthralgies coxo-fémorales, nausées, vomissements alimentaire et épistaxis à 2 reprises.

Obs. 23. — Dod... René, 40 ans, 75 kgr 800, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 16 mars au 2 août 1959.

Incubation maxima : 5 mois et demi ; minima : 1 mois.

Début fin août 1959, une fois en Métropole, par une papule lenticulaire qui se nécrose par le grattage.

A l'entrée, le 26 octobre 1959, après 2 mois environ d'évolution, il n'existe qu'un élément aplati, largement ulcéré, entouré d'une aréole inflammatoire franchement infiltrée, à fond papillomateux, siégeant sur la face externe du bras gauche.

Adénopathie axillaire homolatérale monoganglionnaire dure et mobile.

Glucantime : 1 cure de 90 gr en 17 jours.

Evolution simple.

OBS. 24. — Lam... André, 35 ans, 84 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 18 mars au 1^{er} août 1959.

Incubation maxima : 6 mois ; minima : 1 mois et demi.

Début, 16 septembre 1959, par une papule sur la face dorsale de la main droite, surmontée plus tard d'une pustulette que l'intéressé a percé avec une aiguille. Le tout évolue en grossissant et 3 jours avant son hospitalisation, il remarque un élément lenticulaire sur le front.

A l'entrée, le 26 octobre 1959, après 1 mois et demi environ d'évolution, on note le même nombre de lésions. Une sur la face dorsale de la première commissure de la main droite, plane, largement ulcérée et humide, arrondie de 2 cm de diamètre. Une autre papuleuse sur le front.

Adénopathie axillaire monoganglionnaire droite, dure, indolore, du volume d'une cerise.

Glucantime : 1 cure de 90 gr en 17 jours.

Evolution simple.

OBS. 25. — For... Amédée, 34 ans, 64 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 18 mars au 10 août 1959.

Incubation maxima : 4 mois et demi.

Début, début août 1959, par 6 papules sur la face interne de l'avant-bras gauche, qui deviennent rapidement nécrotiques.

A l'entrée, le 29 octobre 1959, soit après 3 mois d'évolution, on note plusieurs éléments dont deux plus importants que les autres sont desséchés, sur les deux avant-bras, une lésion ulcéro-nécrotique au niveau de la face antéro-externe de l'avant-bras gauche formée de 4 éléments confluents, polycyclique, de 5 cm/3 cm, infiltrée, bords en relief, entourée d'une large aréole inflammatoire. Son fond est bourgeonnant et sanieux. Un élément de type sec squamo-croûteux entouré d'une large aréole inflammatoire siège au coude.

Le long du paquet vasculaire huméral gauche, il existe un nodule profond, de la taille d'un petit pois, roulant sous le doigt ; un autre nodule visible et superficiel sous un épiderme rouge se trouve plus en avant. Adénopathie axillaire gauche faite de 2 ganglions.

Au membre supérieur droit, pas de lésions mais il existe une adénopathie sus-épitrochléenne.

Glucantime : 2 séries de 90 gr., au total 180 gr, en 35 jours.

Sous traitement, métastases aux quatrième et cinquième doigts.

Evolution avec minimes arthralgies scapulo-humérales, quelques mouvements fébriles et nervosisme.

OBS. 26. — Mar... Georges, 29 ans, 71 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 18 mars au 4 août 1959.

Incubation minima : 3 mois ; maxima : 7 mois et demi.

Début, fin août 1959, par une papule un peu prurigineuse sur la clavicule gauche.

A l'entrée, le 5 novembre 1959, après 2 mois d'évolution, le malade porte une lésion ulcéro-croûteuse de 2 cm de diamètre, arrondie à base infiltrée, cernée d'une aréole inflammatoire sans granulations visibles à la vitro-pressure. Le centre est recouvert d'une croûte épaisse, blanchâtre et adhérente.

Pas d'adénopathie.

Glucantime : 1 série de 90 gr en 17 jours.

OBS. 27. — Gab... Marcel, 30 ans, 71 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 18 mars au 7 août 1959.

Incubation minima : 2 mois ; maxima : 8 mois.

Début vers le 12-13 octobre 1959, par un petit bouton identique à un furoncle que le malade a percé ; depuis s'agrandit sans cesse.

A l'entrée, le 5 novembre 1959, après 23 jours d'évolution, on note une seule lésion érythémato-squamo-croûteuse, siégeant sur le bord du grand pectoral droit, large comme une pièce de 1 franc. La croûte enlevée, le fond apparaît rouge et sanieux.

Pas de lymphangite, mais quelques micro-adénopathies axillaires droites, mobiles et indolores, quelques adénopathies cervicales bilatérales nettement perceptibles et sus-épitrochléennes bilatérales.

Glucantime : 1 seule série de 90 gr en 17 jours.

Evolution assez simple au prix de quelques nausées vespérales, d'un peu d'insomnie et légères arthralgies scapulo-humérales.

OBS. 28. — Cap... Louis, 25 ans, 68 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 16 mars au 4 août 1959.

Incubation minima : 1 mois ; maxima : 5 mois et demi.

Début vers début septembre 1959, par l'éruption d'une papule de la face antéro-externe du bras gauche, surmontée d'un point acnéiforme que le malade a percé. Depuis évolution vers l'ulcération.

A l'entrée, le 9 novembre 1959, soit après 2 mois d'évolution, on note que la lésion primitive, de 1 cm de diamètre environ, est humide, nécrotique et purulente. Son bord est régulier, plan, non infiltré. Un autre élément récent, papulo-érythémateux, sur la face postérieure de l'avant-bras gauche.

Pas de réaction lymphatique.

Glucantime : 1 seule série de 90 gr en 18 jours.

Evolution avec un clocher thermique à la deuxième injection.

OBS. 29. — Deb... Alfred, 48 ans, 68 kgr, El Outaïa, Barika, 6 mois, du 4 mars au 5 septembre 1959.

Incubation minima : 1 mois ; maxima : 8 mois.

Début vers le commencement d'octobre 1959, par un bouton acnéiforme sur la face postéro-externe du bras gauche que le malade a percé. Puis, essaimage à proximité (par auto-inoculation ?).

A l'entrée, le 16 octobre 1959, après 2 semaines d'évolution environ, on note 3 éléments papulo-nécrotiques arrondis recouverts d'une croûte épaisse, siégeant sur le bras gauche ; le plus grand a 2 cm de diamètre, les autres 1,5 cm. Leur base est infiltrée de grains jaunâtres et leur fond est bourgeonnant, saignant facilement.

Pas de réaction lymphatique.

Glucantime : 1 cure de 90 gr. en 18 jours.

Evolution : au dixième jour de traitement, apparition d'érythème prurigineux intéressant le haut du thorax et les surfaces de flexions des membres avec parallèlement V.S. à 85/120. Pas d'arthralgies. Résolution rapide.

OBS. 30. — Dum... Paul, 43 ans, 74 kgf, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 13 mars au 2 août 1959.

Incubation minima : 3 mois ; maxima : 7 mois et demi.

Début vers le début du mois d'octobre 1959, par une papule sur la face latérale droite du thorax.

A l'entrée, le 24 octobre 1959, après une évolution de 24 jours, on note sur la face latérale gauche du thorax une lésion papulo-croûteuse sèche de 8 cm/4 cm, formée de plusieurs éléments confluents d'âges différents. Les 2 éléments les plus importants sont des ulcérations à bords irréguliers, séparées l'une de l'autre par un talus dermique effondré par places par la nécrose. Leur fond est papillomateux. Un élément récent, croûteux, sur la nuque.

Glucantime : 1 seule cure de 90 gr en 17 jours.

Evolution simple.

Obs. 31. — Gra... François, 30 ans, 66 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 18 mars au 10 août 1959.

Incubation minima : 2 mois et demi ; maxima : 8 mois et demi.

Début, le 3 novembre 1959, par une papule au niveau de la fesse.

A l'entrée, le 2 décembre 1959, après une évolution de 1 mois, on relève une seule lésion au niveau de la fesse droite, ovulaire de 3 cm/2 cm, ulcéro-nécrotique et humide, entourée d'un large érythème semé de petits tubercules jaunâtres visibles à la vitro-pressure.

Poly-adénopathie inguinale bilatérale, plus marquée à droite.

Glucantime : 2 cures = 180 gr en 34 jours.

Evolution avec mouvements fébriles au début de la première cure et ayant nécessité l'emploi du Cortancyl (10 mgr pendant la deuxième série).

Obs. 32. — Sau... Louis, 48 ans, 78 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 17 mars au 30 juillet 1959.

Incubation minima : 25 jours ; maxima : 6 mois environ.

Début, le 25 août 1959, par une papule sur la face postérieure de la cuisse.

A l'entrée, le 7 décembre 1959, après 3 mois d'évolution, on note une seule lésion, du type sec sur le 1/3 inférieur de la cuisse gauche, de 1,5 cm, arrondie, recouverte d'une croûte épaisse, rupioïde très adhérente, entourée d'une aréole inflammatoire large au sein duquel il existe de petits infiltrats tuberculoïdes microscopiques. Le fond est papillomateux, rose et hérissé de papilles dermiques qui forment stalagmites sous la croûte.

Il existe un gros nodule en aval de la lésion, à côté d'elle, de consistance ferme, soulevant la peau en une petite tuméfaction bien visible. Une adénopathie inguinale gauche de la grosseur d'une datte.

Glucantime : 1 seule cure de 90 gr en 17 jours.

Evolution simple, sauf quelques mouvements fébriles.

Obs. 33. — Nio... Bernard, 29 ans, 78 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 7 mars au 4 août 1959.

Incubation minima : 3 mois et demi ; maxima : 8 mois et demi environ.

Début vers le 15 novembre 1959, par une papule sur la région malléolaire interne gauche.

A l'entrée, le 11 décembre 1959, après 1 mois d'évolution, on note un élément de 1 cm de diamètre environ de type sec, papulo-nodulaire,

centré par un orifice punctiforme, par où s'écoule une sérosité hématique. La base est entourée d'un érythème inflammatoire excentré de 1,5 cm sans infiltration visible.

Pas d'adénopathie, ni de lymphangite.

Glucantime : 1 seule cure de 90 gr en 17 jours.

Evolution simple. Petits mouvements fébriles au milieu du traitement.

Obs. 34. — Pez... Roger, 28 ans, 65 kgr 500, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 16 mars au 5 août 1959.

Incubation minima : 3 mois et demi ; maxima : 8 mois et demi.

Début vers fin novembre 1959, par un petit bouton acnéiforme.

A l'entrée, le 4 janvier 1960 (sujet dépisté à la visite systématique), on note une lésion de type humide située sur la face antérieure droite du thorax. Arrondie, ulcéro-nécrotique, de 1 cm de diamètre, elle est recouverte d'une croûte jaunâtre, adhérente dont l'ablation détermine un saignotement et laisse voir un fond papillomateux et blanchâtre.

Plusieurs adénopathies axillaires bilatérales, dures, mobiles, indolores dont une comme une noisette à gauche (controlatérale).

Glucantime : 1 cure de 84 gr en 16 jours.

Evolution avec mouvements fébriles au milieu de la cure.

Obs. 35. — Cap... Georges, 32 ans, 84 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 15 mars au 4 août 1959.

Incubation minima : 3 mois ; maxima : 7 mois et demi.

Début vers le commencement de novembre 1959, par une petite papule.

Dépisté à la visite systématique le 24 décembre 1959.

Entré le 6 janvier 1960, après 2 mois d'évolution, il porte un seul élément au niveau du pli fessier droit. C'est une lésion de type sec, de 2 cm/0,5 cm, papulo-nodulaire recouverte d'une croûte adhérente, entourée d'une aréole inflammatoire modérée.

Pas de réaction lymphatique.

Glucantime : 1 seule cure de 90 gr en 17 jours.

Evolution avec petits mouvements fébriles et un zona intercostal gauche 1 mois après.

Obs. 36. — Mar... Fernand, 35 ans, 58 kgr, El Outaïa, Barika, 5 mois, du 15 mars au 8 août 1959.

Incubation minima : 3 mois et demi ; maxima : 8 mois.

Début vers mi-novembre 1959, par des éruptions boutonneuses au niveau du pied droit. Dépistage le 24 décembre 1959.

A l'entrée, le 4 janvier 1960, après 1 mois et demi d'évolution, le malade présente une lésion anthracoïde et ulcérée sur le dos du pied droit. De forme humide, de 2 cm de diamètre environ, elle est recouverte d'une croûte noirâtre et adhérente. Le pourtour de la lésion est largement infiltré d'érythème en nappe et en relief, avec plusieurs formations lupoides à distance sur le dos du pied. En avant de la malléole interne, un nodule récent vient de se développer.

Plusieurs adénopathies inguinales droites de la grosseur d'une datte.

Glucantime : 1 seule cure de 90 gr en 17 jours.

Evolution simple.

Obs. 37. — Jac... Antoine, 38 ans, 90 kgr, El Outaïa, Barika, 3 mois, du 2 mai au 31 juillet 1959.

Incubation minima : 4 mois ; maxima : 7 mois.

Début vers le 1^{er} décembre 1959, par un bouton au niveau de la deuxième commissure du pied gauche.

A l'entrée, le 15 décembre 1959, soit après une quinzaine de jours d'évolution, le malade se présente avec une lésion unique de la taille d'une pièce de 2 francs, siégeant à cheval sur le dos du pied et la deuxième commissure, débordant sur la face dorsale du deuxième et du troisième orteils. C'est une lésion ulcérée, suintante et fissurée, accompagnée d'un œdème blanc tendu sans godet.

Il existe une traînée de lymphangite visible le long de la jambe, qui remonte, non visible mais perceptible au palper, jusqu'au pli inguinal, au niveau duquel on note une adénopathie grosse comme une datte, mobile, indolore. Le long du cordon, il existe 3 nodules indurés, non douloureux dont le plus bas, situé au 1/3 inférieur de la jambe, est facilement repéré par la couleur jaunâtre de l'épiderme sus-jacent.

Pénicillinothérapie préalable qui fait affaïsser l'œdème, mais pas les nodules.

Glucantime : 1 cure de 90 gr en 17 jours.

Evolution : bonne cicatrisation et guérison de la lymphangite.

Suites simples.

Obs. 38. — Per... René, 34 ans, 77 kgr, El Outaïa, Barika, 4 mois, du 2 mai au 5 août 1959.

Incubation minima : 4 mois ; maxima : 7 mois.

Début fin novembre 1959, par une papule dans le dos.

A l'entrée, le 16 décembre 1959, on note une lésion unique située sur la face postérieure de l'épaule droite. Dimension 2 cm/1 cm, ulcéro-nécrotique à fond purulent. Autour il existe une infiltration lupoïde constituée par des granulations tuberculoïdes en sucre d'orge, visibles à la vitro-pression.

Petite adénopathie sus-épitrochléenne droite indolore et adénopathies axillaires bilatérales, celles-ci grosses comme des noyaux de dattes.

Glucantime : 1 seule cure de 84 gr en 15 jours.

Evolution simple.

II. — COMMENTAIRES SUR LES ASPECTS CLINIQUES OBSERVES

Dans chacune de ces 38 observations, nous avons précisé d'une part l'aspect morphologique de la lésion cutanée élémentaire, et d'autre part la symptomatologie extra-cutanée, notamment la réaction lymphatique.

1° Les aspects cliniques de la lésion élémentaire.

L'extrême polymorphisme clinique de la leishmaniose cutanée est depuis longtemps un fait connu.

A la fin du 19^e siècle CASTAING, cité par LAVERAN [68], avait déjà essayé de classer les lésions en formes sèches et en formes humides. BENOIT, cité par BADER [9], avait aussi opposé la forme sèche à la forme suppurante et ses variétés ulcéreuses simples ou phagédéniques.

Depuis on a connu une grande variété d'aspects dans chacune de ces 2 formes principales :

DANS LE TYPE SEC ENTRENT :

- la forme lupôïde (PHOTINOS, HOULOUSA BEHJET) ;
- la forme papulo-squameuse lupôïde non ulcérée (RAVAUT et GOUGEROT) ;
- la forme tumorale (HIGOUMÉNAKIS, DEGOS et coll.) ;
- les formes nodulaires et chéloïdes (THOMPSON et BALFON, ARCHIBALD) ;
- la forme infiltrée en nappes diffuses (PHOTINOS, VIGNE, DEGOS) ;
- la forme angiomateuse ;
- la forme abortive sans ulcération de THOMPSON et BALFON, WILLEMEN et CARTER) ;
- et enfin les formes verruqueuses et granulomateuses de FERGUSON et RICHARDS.

DANS LE TYPE HUMIDE ENTRENT :

— les formes ulcéro-croûteuses ou squamo-croûteuses des classiques. Ces formes peuvent être difficiles à classer dans l'un ou l'autre des 2 types selon l'importance respective des croûtes et des squames ;

— les formes végétantes pseudo-tumorales dont certaines, il faut bien le reconnaître, ne peuvent être distinguées des formes verruqueuses et granulomateuses, considérées comme sèches, que par des nuances cliniques ;

— les formes phagédéniques d'évolution extensive ;

— et enfin les formes pseudo-épithéliomateuses (FRANÇOIS J.).

Pour mémoire il faut citer l'exceptionnelle forme avec envahissement muqueux, décrite en Grèce par CARDAMATIS et MÉHISSIDIS, en Italie par LACAVA et PAVIRENTO, aux Indes par CHRISTOPHERSON.

L'intérêt actuel de cette distinction des formes sèches et des formes humides procède des importants travaux publiés en 1941-1942 par les auteurs russes KOJEVNIKOV, LATYSHEV et KRIUKOVA. Pour eux le type sec ou « tarde exulcerans » et le type humide ou « cito exulcerans », se différencient non seulement par leurs aspects cliniques, mais par leurs caractères évolutifs, épidémiologiques et immunologiques :

La forme sèche apparaît en milieu urbain, en toutes saisons. Elle a une incubation longue, une évolution traînante. Elle serait riche en *Leishmania tropica*.

La forme humide, apparaît en milieu rural ou désertique, en saison verno-estivale. Elle a une incubation courte, une évolution rapide en moins de 6 mois, avec ulcération précoce et les parasites y seraient difficiles à déceler.

Il n'y aurait pas d'immunité croisée entre les deux formes. Après guérison d'une forme sèche ou d'une forme humide, les malades peuvent contracter l'autre forme et la vaccination contre l'une des deux ne protège pas contre l'autre.

Cependant, il n'est pas toujours facile de classer les cas dans l'un ou l'autre groupe, lorsque les malades sont en traitement. Il nous a semblé que plusieurs de nos cas qui se sont présentés à nous avec des lésions encore sèches se seraient peut-être transformés en formes humides, si leur évolution n'avait pas été stoppée par le traitement. D'autres lésions, décrites comme humides à leur début par des malades, étaient sèches lorsque nous les avons vues. (Obs. 10).

Mais surtout parmi les malades qui présentaient plusieurs lésions, certains juxtaposaient des lésions indiscutablement humides et des lé-

sions indiscutablement sèches. Nous en avons observé 9 cas, que nous avons dû appeler des formes mixtes (Obs. 2, 4, 6, 7, 13, 15, 19, 20 et 28). Chez ces malades les lésions sèches étaient d'apparition plus tardive que les lésions humides.

Nous avons observé d'autre part 22 formes humides et 7 formes sèches (tableau II, p. 75, colonne 2).

Nous avons recherché si les formes humides avaient évolué rapidement vers l'ulcération. C'est le contraire qui s'est produit dans la plupart des cas. Souvent l'ulcération ne s'est creusée que plusieurs mois après l'installation de la papule. Les malades des observations 1 et 16 étaient porteurs de tubercules respectivement depuis 3 mois et 2 mois 1/2, lorsque leurs lésions se sont ulcérées pour aboutir à une forme humide authentique. Il ne nous semble donc pas, que dans la région de Biskra, toutes les formes humides de leishmaniose cutanée méritent le qualificatif de « cito exulcerans » que les auteurs russes ont donné aux Boutons observés dans les steppes.

Nous avons d'autre part recherché s'il existait une relation entre le lieu de contamination et le type clinique présenté.

On été contaminés en milieu urbain, à Biskra même, 7 malades :

— 3 formes humides (Obs. 1, 10 et 16) ;

— 2 formes sèches (Obs. 12 et 14) ;

— 2 formes mixtes (Obs. 13 et 15) ;

Ont été contaminés en milieu rural dans le désert à une trentaine de kilomètres de Biskra : 31 malades :

— 5 formes sèches (Obs. 9, 27, 32, 33 et 35) ;

— 19 formes humides (Obs. 3, 5, 8, 11, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 34, 36, 37 et 38) ;

— 7 formes mixtes (Obs. 2, 4, 6, 7, 19, 20 et 28).

Les différents aspects du clou de Biskra ne peuvent donc pas être groupés en 2 types distincts par leur épidémiologie, leur évolution et leur immunologie comme le sont les types identifiés au Turkestan par les auteurs soviétiques. On peut remarquer d'ailleurs qu'ANSARI et MOFIDI [6] croient avoir observé, contrairement à KOJEVNIKOV, une immunité croisée entre ces deux formes. Ils avaient été atteints d'une leishmaniose cutanée typique, respectivement 20 et 30 ans auparavant, lorsqu'en présence d'une épidémie de formes « humides » survenue chez des soldats aux frontières irano-russes, ils s'inoculèrent une souche vivante provenant d'un de ces malades. L'inoculation provoqua chez l'un et chez l'autre, non pas une leishmaniose mais un phénomène

d'Arthus. On doit rappeler toutefois que la leishmanie de culture n'est plus pathogène.

Nous n'insisterons pas sur les diverses lésions élémentaires qui s'offrent simultanément ou successivement à la description chez un malade porteur de plusieurs ou même d'un seul boutou d'Orient.

Disons simplement qu'au début la lésion est bien une petite papule ressemblant à une piqûre d'insecte mais persistante et rarement prurigineuse. Elle peut disparaître spontanément ou se transformer en un véritable tubercule qui reste saillant ou s'aplatit, qui s'étend ou garde ses dimensions. Elle reste sèche ou s'ulcère.

Les lésions humides se présentent comme de grosses papules creusées à leur centre d'une ulcération large, croûteuse, dont le fond est souvent papillomateux et dont les bords sont tantôt érythémato-papuleux et tantôt érythémateux et infiltrés d'un petit semis de grains jaunâtres que la vitro-pression met en évidence. Sous l'influence du traitement l'ulcération évolue vers la cicatrice déprimée, légèrement atrophique, dont la surface reste longtemps hérissée de petites élevures papillomateuses. L'infiltrat périphérique se résorbe plus lentement, même après 2 cures de glucantime. Lorsqu'une telle lésion a évolué plusieurs mois sans traitement, la suppuration est abondante, la réaction inflammatoire périphérique s'accuse, l'ulcération s'étend davantage en surface qu'en profondeur, mais nous n'avons jamais observé de formes proprement phagédéniques.

Les formes sèches sont en général planes, bien circonscrites, érythémateuses avec une surface recouverte de squames ou de petites squames croûtes, ou hérissée de petites verrucosités papillomateuses et hyperkératosiques. Certaines sont infiltrées. d'autres non, de sorte que les unes sont lupoides et les autres psoriasiformes. Enfin il existe des formes sèches nodulaires ou tuberculeuses, rouges, dont l'épiderme reste intact durant toute l'évolution.

Les formes où les localisations sont multiples et apparaissent successivement relèvent sans doute d'une pathogénie non équivoque. Il s'agit le plus souvent d'inoculations multiples et succesives. Il peut s'agir aussi d'une auto-inoculation par grattage à partir d'une lésion unique. Dans certains cas, notamment devant les petites lésions qui éclosent autour d'une grosse lésion centrale, la propagation hémato-gène ou lymphogène est la plus vraisemblable.

La répartition des lésions sur la surface des téguments ne présente guère de particularités. La face et les membres sont plus souvent atteints que le tronc. Parfois les lésions sont voisines les unes des autres, d'autres parfois très éloignées.

2° La réaction lymphatique.

L'importance et la fréquence des réactions lymphatiques satellites des lésions cutanées avaient frappé les premiers observateurs. POGGIOLI [99] dès 1847 signale qu'il a compté jusqu'à 10 nodosités de lymphangite échelonnées sur le bras d'un malade. « Elles avaient, écrit-il, le volume d'un pois à celui d'une lentille, légèrement aplaties, indolores, roulant sous la peau qui participe à l'inflammation et adhère à la tumeur... La tumeur peut être assez volumineuse, finit par percer et laisse écouler un pus sanieux et fétide ». Après lui, WEBER [126], LAVERAN [69], BOUQUET [16], MOTY [84], JEANSELME [59, 60], POIGEY et MARZINOWSKY [80] ont insisté sur cette atteinte du système lymphatique.

En 1914, JANSELME et LANGERON [60], dans leur communication à l'Académie de Médecine, insistent sur la participation lymphatique au cours de la leishmaniose cutanée qui, selon eux, n'est pas une complication fortuite ou accidentelle, mais au contraire un élément presque constant du tableau clinique et presque nécessaire au diagnostic.

Ces auteurs auraient été les premiers à trouver des leishmania dans ces organes. MONTPELLIER et FRANÇOIS [45] soupçonnent l'envahissement des lymphatiques malades par le parasite en raison des similitudes histologiques qui rapprochent les lésions lymphatiques des lésions cutanées. KYRLE et REENSTIERNA [65], cités par FRANÇOIS [45], en 1921 décèlent le parasite dans les lymphatiques voisins du point inoculé, chez le singe atteint de leishmaniose cutanée expérimentale.

Chez l'homme malade, ce sont ANSARI et MOFIDI [6] qui, en 1950, mettent en évidence de façon indiscutable des leishmanies dans le liquide de nodosités lymphatiques prélevé par ponction, par l'examen direct, la culture sur milieu NNN et l'inoculation aux souris. Leurs malades étaient atteints d'une forme ulcérée humide à incubation courte.

Actuellement, il nous semble qu'en France, les auteurs n'insistent peut-être pas assez sur la fréquence et l'intérêt diagnostique des signes lymphatiques de la leishmaniose cutanée.

Cette fréquence est cependant importante dans notre statistique, puisque sur 38 cas nous avons constaté :

— 27 cas, soit 70 % avec des réactions lymphatiques franches (Obs. 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38) ;

— 3 cas (Obs. 1, 5 et 21), avec une réaction lymphatique douteuse (9 %) ;

— et 8 cas (Obs. 14, 16, 19, 26, 28, 29, 33 et 35) seulement, soit 21 %, sans réaction lymphatique.

Il s'agit tantôt d'une lymphangite tronculaire indurée subaiguë associée à une adénopathie, tantôt d'une adénopathie, l'une et l'autre siégeant toujours dans le territoire dont dépend la lésion cutanée, mais pouvant s'accompagner d'autres adénopathies à distance.

Nous avons relevé :

Dans les 27 cas typiques, 6 avec lymphangite et adénopathies et 21 avec adénopathies seulement.

Les 3 cas douteux sont des adénopathies isolées de petit volume.

Cliniquement ces atteintes lymphatiques souvent indolores, peuvent être totalement ignorées du malade et n'être découvertes qu'à l'examen systématique.

1° *Les adénopathies.*

Les ganglions atteints sont plus ou moins volumineux. Leur taille varie de celle d'un œuf de pigeon à celle d'un gros pois. Nous n'avons pas tenu compte des adénopathies plus petites.

Parfois uniques, ils sont souvent multiples dans le même carrefour. Dans quelques observations, la poly-adénopathie satellite de la lésion s'est accompagnée d'adénopathies à distance, par exemple lésion du bras avec adénopathies axillaires homolatérales, et inguinales bilatérales (Obs. 4, 6, 7, 8, 9, 27, 31).

Ils sont dans la plupart des cas indolores spontanément et peu douloureux au palper appuyé.

Ils sont durs, mobiles sous la peau, indépendants les uns des autres, parfois syphiloïdes. Une seule fois (Obs. 13), nous avons constaté une participation de la peau à l'inflammation sous forme d'adhérence et d'érythème qui se sont rapidement résorbés sans fistulisation ni ramollissement.

Enfin, nous insisterons sur le fait que leur existence paraît indépendante du type de lésion cutanée. Ceci apparaît sur le tableau II :

— Sur 22 formes humides : 16 sont compliquées d'une réaction lymphatique typique, 3 d'une réaction douteuse, 3 sont pures de toute participation lymphatique ou ganglionnaire.

— Sur 7 formes sèches, 4 sont compliquées et 3 ne le sont pas.

— Parmi les 9 formes mixtes, 7 sont compliquées et 2 ne le sont pas. (Tableau II, p. 75, colonnes 2 et 3).

2° *La lymphangite.*

Nous l'avons observé 6 fois (Obs. 2, 3, 17, 18, 32, 37).

C'est une lymphangite tronculaire, indurée et subaiguë, toujours associée à une adénopathie. Tantôt le tronc atteint est affecté d'une dilatation cylindrique et régulière en cordon, tantôt il est semé de nodosités arrondies, échelonnées, qui rappellent la description de la sporotrichose. Il siège dans n'importe quel territoire, membres inférieurs, supérieurs ou face. Indolore ou peu douloureux, il est visible ou seulement palpable sous la peau, dont la réaction inflammatoire est en général torpide et discrète. Parfois, il s'associe à un œdème blanc, dur, tendu et ne prenant pas le godet.

Les nodules, de la taille de celle d'un pois à celle d'une cerise, sont peu douloureux, superficiels ou profonds. Superficiels, ils sont bien visibles sous la peau qu'ils soulèvent en une tuméfaction bosselée qui devient ou non érythémateuse. Profonds, ils sont facilement perceptibles au palper le long du cordon induré. Ils sont uniques ou multiples. Non traités, ils peuvent évoluer vers la fistulisation [99].

3° *Signification des complications lymphatiques.*

Il est très vraisemblable qu'un certain nombre de lymphangites et d'adénopathies satellites inflammatoires et douloureuses sont le fait d'une infection secondaire à pyogènes. Elles se développent surtout dans les formes ulcéro-croûteuses très suppurées, cerclées d'un érythème intense. Elles répondent favorablement au traitement antibiotique. Dans d'autres cas, l'étiologie paraît mixte et la pénicillinothérapie préalable fait amender les réactions inflammatoires aiguës, sans résorber les nodosités lymphangitiques qui ne répondent qu'au Glucantime (Obs. 37).

Plus souvent nous avons eu l'impression que lymphangites et adénopathies étaient spécifiques et ceci, en raison d'arguments cliniques et évolutifs : l'induration, le caractère peu douloureux, l'absence d'adhérence aux tissus voisins, opposent ces déterminations lymphoganglionnaires à celles qui sont d'origine microbienne et qui compliquent les ecthymas. Cette impression est renforcée par la résistance au traitement par les antibiotiques et la fonte sous l'influence du Glucantime.

Les études histologiques de FRANÇOIS [45] et parasitologiques d'ANSARI [6] ont prouvé la réalité de la pullulation leishmanienne dans les lymphatiques atteints voisins de la lésion cutanée.

Nous-mêmes avons pu l'attester (Obs. 18). Il s'agissait d'une lymphangite du bras, tronculaire et noueuse, compliquant une vaste localisation humide de l'avant bras et évoluant depuis 2 mois. Le nodule lymphangitique était recouvert d'un tégument rouge et non ulcéré. Prélevé chirurgicalement, il était dur et ne contenait pas de pus. Ses fragments, ensemencés sur milieu NNN ont donné une pousse intense de leptomonas.

En conclusion, la réaction lymphatique est très fréquente au cours du clou de Biskra. Elle constitue un des éléments importants de son tableau clinique. Elle se présente tantôt sous forme d'une adénopathie simple, tantôt sous forme d'une adénopathie associée à une lymphangite tronculaire ou nodulaire. Elle est toujours subaiguë, indurée et peu douloureuse.

Elle traduit l'atteinte du système lymphatique par la leishmaniose cutanée. *L. tropica*, parasite du système réticulo-endothélial de la peau, peut, dans certaines circonstances et chez certains malades, parasiter le système réticulo endothélial vasculaire.

On sait que MARCHIONINI [79] s'est basé sur ce fait pour décrire une forme de leishmaniose cutanée métastasiant par voie lymphatique plus rarement sanguine, avec bouton secondaire et d'évolution prolongée.

L'observation d'ANDRÉ et coll. [1] aurait la même signification, mais elle est discutée par COLAS-BELCOUR dans les *Annales de l'Institut Pasteur* de février 1959.

On peut concevoir que les adénopathies que nous avons constatées hors du territoire de la lésion cutanée traduisent soit une généralisation métastatique secondaire par dissémination lymphogène des parasites, soit un simple état de réaction. Comme nous n'avons jamais pratiqué de biopsie ni de mise en culture de ces ganglions, nous ne pouvons apporter aucun fait positif en faveur de l'une ou de l'autre interprétation.

Mais nous verrons dans la deuxième partie de ce travail qu'il est intéressant de comparer les réponses immunologiques des formes avec participation lymphatique aux réponses des formes cutanées pures.

III. — LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

On imagine aisément le nombre et la diversité des problèmes diagnostiques que le polymorphisme clinique du bouton d'Orient peut poser.

Au début, c'est une papule érythémateuse, un simple furoncle ou un ecthyma.

Devant les formes sèches, on pourra évoquer une psoriasis, un lupus vulgaire, de simples eczématides ou des dermo-hypodermes infectieuses, parasitaires, toxiques ou allergiques.

Devant les formes humides on pourra penser au furoncle, à l'anthrax, à l'ecthyma, au chancre mou, à l'ulcère phagédénique. Les formes tuberculo-ulcéreuses évoquent la lèpre, la syphilis tertiaire, les formes bourgeonnantes, le pian et l'épithélioma spino-cellulaire.

IV. — LE DIAGNOSTIC POSITIF

Devant la multiplicité des aspects cliniques et des problèmes de diagnostic différentiel, le diagnostic positif est d'abord très fortement orienté par des arguments de présomption, puis indiscutablement établi par un argument probant, la mise en évidence du parasite dans les lésions cutanées ou lymphatiques.

1° Les arguments de présomption.

Les uns relèvent de l'anamnèse, les autres de l'examen clinique.

a) LA NOTION DE SÉJOUR dans une zone endémique est immédiatement évocatrice. En Algérie, ce sont les oasis présahariennes, notamment celles de l'Est (Biskra et sa région)

En France il existe quelques foyers endémiques dans le Roussillon et le Languedoc.

LA LONGUEUR D'INCUBATION, dont les limites extrêmes sont de quelques jours à 3 ans (DEGOS et coll. [34]) et qui, très habituellement est de 3 à 6 mois est aussi très suggestive. Nos malades, contaminés au printemps ou en été, ont vu débiter leur période clinique en automne ou en hiver.

L'ÉVOLUTION SPONTANÉE avant traitement qui se fait lentement dans toutes les formes, plus vite dans les formes humides que dans les formes sèches, mais toujours vers l'aggravation locale, est aussi évocatrice de la leishmaniose.

b) A L'EXAMEN on est frappé par les caractères des lésions. Leur siège n'en est pas typique car dans les pays chauds toutes les parties du corps sont découvertes la nuit. Mais dans les formes ulcéreuses, croûteuses ou érythémato-squameuses, qui exposent le plus à l'erreur, on peut souvent constater à la vitro-pression un infiltrat en grains lupoides ou en réseaux jaunâtres qui limite le problème. **Une dermatose dont la lésion élémentaire est un tel tubercule, dont les déterminations dispersées sont d'apparences si polymorphes et se sont dé-**

veloppées en quelques mois, est très vraisemblablement une leishmaniose.

En outre, la constatation d'une complication lymphatique ou adénopathique subaiguë ou froide, établit presque la conviction surtout s'il existe à distance des adénopathies du même type.

Ainsi, la notion de séjour en zone d'endémie, l'incubation prolongée, l'évolution vers l'extension, la constatation d'un infiltrat et la réaction lymphatique sont des éléments d'orientation qui provoquent la recherche de *Leishmania tropica* dans les lésions.

2° L'argument de certitude.

La découverte des leishmania à l'examen direct de la sérosité prélevée par raclage de la lésion, d'un dermogramme, d'une biopsie d'une lésion cutanée ou lymphatique, constitue la preuve de l'étiologie. Les préparations sont colorées au May-Grunewald-Giemsa ou au bleu polychrome.

Cependant, il arrive souvent que l'examen direct soit négatif, lorsque les lésions sont récentes et fermées. Il l'est pratiquement toujours pour les lésions avancées et les lésions lymphatiques.

Les cultures des fragments prélevés sur le milieu de Novy-Neal-Nicolle additionné de 1.250 UO de Pénicilline par ml sont alors d'un grand secours. Après 10 à 15 jours d'incubation, le liquide surnageant contient de nombreux leptomonas très mobiles.

Ainsi le problème de diagnostic positif de la leishmaniose cutanée se résoud théoriquement avec facilité. Dans la plupart des cas l'anamnèse et l'étude analytique de la lésion clinique suffisent pratiquement pour l'assurer et dans les cas douteux, la coloration du fragment biopsié au May-Grunewald-Giemsa, ou sa mise en culture, viennent entraîner la conviction.

Mais en pratique, cette facilité n'est accessible qu'au dermatologiste. Le praticien qui n'est pas rompu à l'analyse des lésions cliniques, est exposé au contraire à méconnaître le Bouton d'Orient et ne songe pas à faire un prélèvement, surtout si la maladie évolue dans une collectivité où les conditions de vie multiplient les cas d'ecthyma banal plus ou moins infiltré d'évolution durable. Biopsie et mise en culture ne sont d'ailleurs pas facilement réalisables dans ces circonstances.

C'est pourquoi, nous nous sommes attachés à étudier la valeur du diagnostic indirect de la Leishmaniose cutanée par les méthodes allergologiques et immunologiques.

Nous présentons nos résultats dans la deuxième partie de ce travail.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE ALLERGOLOGIQUE ET SEROLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

Etude de l'allergie cutanée par intradermo-réaction

L'allergie cutanée des malades et des anciens malades vis-à-vis d'antigènes de groupe et d'antigènes d'espèce est un fait connu. Dans le but de préciser la valeur diagnostique de l'intradermo-réaction nous l'avons pratiquée chez tous nos malades et chez différents témoins, en utilisant un antigène de groupe, *Trypanosoma cruzi*, et un antigène d'espèce, la forme leptomonas de culture de *L. tropica*.

I. — Les antigènes

1° *De groupe*. L'antigène est constitué par l'extrait purifié lyophilisé et solubilisé, selon la méthode de J. COUDERT [146], de *Trypanosoma cruzi* préparé industriellement par l'Institut Mérieux de Lyon. On se sert d'une solution au 1/100 obtenue en dissolvant le contenu d'une ampoule avec 1 ml d'eau distillée. On fait une injection intradermique de 1/10 de ml.

2° *D'espèce*. La lésion origine de la souche, que nous appellerons du prénom du malade « Paul », était une forme papulo-nodulaire, ulcérée et humide, contractée à Biskra et évoluant depuis 2 mois (Obs. 3). On fait une suspension de leptomonas dans le sérum physiologique à 9 pour mille à 2 millions de germes par ml, qu'on soumet à la température de 100° pendant 5 à 15 minutes. L'injection intradermique est de 1/10 de ml.

II. — Pratique de la réaction et lecture

Les 38 malades ont été testés avec l'antigène d'espèce et les 27 derniers l'ont été en outre avec l'antigène de groupe.

La réaction positive est objectivée par l'apparition d'une papule ou d'une maculo-papule entourée d'un érythème plus ou moins large dans un délai moyen de :

24 heures pour l'antigène *L. tropica*.

30 minutes pour l'antigène *T. cruzi*.

Les dimensions des papules sont :

Pour *L. Tropica* :

les plus fréquentes de 3 à 7 mm de diamètre ;
la maxima de 10 mm.

Pour *T. cruzi* :

les plus fréquentes de 5 à 10 mm ;
la maxima de 20 mm.

Celles de l'érythème qui les entoure sont :

Pour *L. tropica* : de 10 mm (la plus fréquente) à 50 mm (maxima).

Pour *T. Cruzii* : de 30 mm (la plus fréquente) à 50 mm (maxima).

L'érythème disparaît plus ou moins rapidement, en 2 ou 3 jours environ.

La papule persiste beaucoup plus longtemps :

Pour *L. tropica* : de 5 à 21 jours (médiane 7 jours).

Pour *T. Cruzii* : 3 à 8 jours (médiane 4 jours).

Ainsi la papule objectivant l'allergie cutanée est plus précoce et plus fugace avec l'antigène de groupe qu'avec l'antigène d'espèce.

(Tableau II, page , colonnes 8 et 9).

III. — Les résultats

1° Tous les tests ont été positifs.

2° L'intra-dermo-réaction au *T. cruzi* est plus nettement positive que l'intra-dermo-réaction avec *L. tropica*.

Les réponses aux deux antigènes ne sont pas superposables. Le tableau I les résume et les compare (page 34).

IV. — Interprétation

1° *Délai d'apparition de l'allergie cutanée.*

En prenant pour point de départ le début clinique de la maladie, la réaction positive la plus précoce a été observée au 15^e jour (Obs. 37) et la plus tardive au 4^e mois de la maladie (Obs. 21 et 22).

On peut en déduire que l'allergie cutanée s'installe avant le 15^e jour et persiste encore au 4^e mois d'évolution. Cependant, l'insidiosité du début clinique ne permet pas d'affirmer que ce délai de 15 jours pour l'installation de l'allergie soit exact.

2° *Durée du maintien de l'allergie cutanée.*

Certains malades (6 cas) ont pu être testés à 2 reprises avec les deux antigènes : 15 jours (2 cas), 1 mois (3 cas) et 1 mois 1/2 (1 cas), après les deux premières intra-dermo-réactions (I.D.R.).

Toutes les réactions sont restées positives, mais avec une intensité moindre et une persistance plus courte.

La démobilisation des appelés, un nouveau départ pour l'Algérie des Gendarmes Mobiles, nous ont empêchés de pratiquer de nouvelles investigations et de déterminer ainsi la durée de persistance de l'allergie cutanée.

L'observation de DÉPIEDS, COLLOMB, MATHURIN et RANQUE [37] indique la longue durée de cette allergie. Dans l'auto-observation d'ANSARI et MOFIDI [6], elle atteint 30 ans.

3° *L'étude de la spécificité* nécessite la pratique des 2 I.D.R. sur des sujets témoins purs de tout soupçon d'infection inapparente ou larvée.

15 sujets ont subi les 2 I.D.R.

Aucun n'a réagi à l'antigène leishmanien.

2 ont réagi à l'antigène *T. cruzi* par une macule érythémateuse précoce, remplacée à la 24^e heure par une papule infiltrée qui persistait après 48 heures.

La spécificité de l'allergie à *T. cruzi* paraît donc un peu douteuse. Par contre celle de l'antigène leishmanien paraît très étroite. Pour nous, l'allergie cutanée à *L. tropica* signifie leishmaniose actuelle en évolution ou contractée dans le passé.

La réaction pouvant être positive si le sujet est actuellement non leishmanien, elle ne permet pas d'établir le diagnostic positif de la ma-

ladié. Par contre, tout porteur du Bouton d'Orient étant allergique, la négativité de l'I.D.R. fait exclure le diagnostic de leishmaniose chez un porteur de lésions suspectes.

La sensibilité de ces 2 réactions paraît être de 100 pour cent, puisque tous les malades testés avaient une allergie cutanée évidente.

Ces 2 qualités ainsi établies, nous nous sommes immédiatement servi de nos 2 antigènes dans une étude épidémiologique de tout le personnel de l'Escadron de Gendarmerie auquel appartenaient la plupart de nos malades. Il s'agissait de 66 sujets qui, comme les malades, avaient séjourné 5 mois dans la zone de Biskra, et étaient rentrés en France 5 mois avant notre examen. Ils n'avaient accusé et ils ne présentaient pas de lésion cutanée évoquant la leishmaniose.

Ces 66 sujets ont subi les 2 I.D.R.

57 n'ont pas réagi.

9 ont présenté une réaction positive franche aux 2 injections.

Nous avons pensé que ces 9 allergiques avaient contracté au cours de leur séjour, soit une forme strictement inapparente; soit une ou plusieurs lésions qui étant restées très discrètes et ayant évolué spontanément vers la guérison, n'avaient pas été distinguées des lésions d'ecthyma banal qui sont si fréquentes chez les soldats en opération sur ces territoires.

Tableau I
ALLERGIE CUTANÉE : RESULTATS

Antigène employé	Délai d'apparition de la papule	Dimensions de la papule		Dimensions de l'érythème		Durée de la persistance
		la + fréq.	Maxima	la + fréq.	Maxima	
<i>L. tropica</i> ..	24 heures	3 à 7 mm	10 mm	10 mm	50 mm	5 à 21 jours médiane = 7 jours
<i>T. cruzi</i> ...	30 minutes	5 à 10 mm	20 mm	30 mm	50 mm	3 à 8 jours médiane = 4 jours

mm = millimètre.

CHAPITRE II

Etude sérologique

I. — Introduction — Choix des antigènes

Cette étude présentait à nos yeux un double intérêt :

— d'abord un intérêt pratique, la recherche du moyen de diagnostic indirect que serait une réaction sérologique simple. Par elle, tout praticien identifierait aisément les leishmaniens parmi tous les porteurs de pyodermites infiltrées, si banales dans les collectivités transplantées au Sahara, qu'il s'agisse de soldats ou de pétroliers ;

— l'aspect purement spéculatif de la question était aussi séduisant. Connaissant l'importance des perturbations sérologiques déclanchées par la leishmaniose viscérale, ainsi que l'allergie cutanée acquise de toutes les formes de leishmaniose vis-à-vis d'un antigène de groupe et de la leishmaniose cutanée vis-à-vis d'un antigène d'espèce, nous étions frappés par la fréquence et l'intensité de la participation du système réticulo-endothélial lymphatique à ce qu'il est convenu d'appeler la leishmaniose cutanée.

C'est pourquoi nous nous sommes efforcés de déceler dans le sérum de tous nos malades porteurs de Bouton d'Orient une éventuelle réponse immunologique générale qui rapprocherait ces deux parasitoses du système réticulo-endothélial, la leishmaniose cutanée et la leishmaniose viscérale, et nous avons cherché si la réaction lymphatique avait un reflet immunologique particulier.

En affrontant ce problème nous en connaissions la très grande complexité. Une étude immunologique demande, en effet, l'emploi d'un ou de plusieurs antigènes bien définis. Or, la structure antigénique des *Trypanosomidae* en général et de *leishmania tropica* en particulier, est mal connue. En outre elle est capable d'évoluer sous plusieurs formes correspondant à des structures morphologiques différentes et il semble que l'antigène de la forme leptomonas ne soit pas identique à celui que l'on extrait de l'état parasitaire [187].

Un grand nombre d'antigènes pouvait être employé. Les antigènes mycobactériens type Witebsky-Klingenstein-Khun (WKK) ou type *phlei* ou type *mycobacterium tuberculosis* sont utiles dans la leishmaniose viscérale, mais ils donnent des résultats incontestants dans la leishmaniose cutanée.

Expérimentalement, l'immunisation spécifique des lapins et des cobayes par *L. donovani*, *L. brasiliensis*, *L. tropica*, *L. chagasi* et *T. cruzi* a été réalisée par différents auteurs, notamment par SENEKJE et LEWIS [200], DA CUNHA [150], SHI-LU-CHANG et NEGHERBON [187] et a mis en évidence les faits suivants : les formes flagellées de culture sont meilleurs antigènes que les formes leishmaniennes - il existe un antigène commun et un antigène spécifique - *L. donovani* et *T. cruzi* qui provoquent des généralisations viscérales sont plus antigéniques que *L. tropica* et *L. brasiliensis*.

Au cours de diverses leishmanioses humaines les antigènes leishmaniens ont été largement employés dans la réaction de fixation du complément et dans les réactions d'agglutination et de précipitation. Dans le Kala-azar on a employé comme antigène *L. donovani* de culture dans la réaction de fixation du complément avec des résultats satisfaisants et les fractions polysaccharidiques de *L. brasiliensis* dans la réaction de précipitation. Les résultats y sont moins nets que ceux que l'on obtient avec un antigène polysaccharidique de *T. cruzi*.

Dans la leishmaniose américaine DA CUNHA [150, 151, 152] a pratiqué la réaction de déviation du complément sur les sérums des malades, en utilisant comme antigène d'une part *L. donovani* et d'autre part *L. brasiliensis* (dans les deux cas l'antigène est un extrait total broyé de souche de *leptomonas* de culture). L'antigène *brasiliensis* donne des résultats plus nets que l'antigène *donovani*.

Dans le Bouton d'Orient, PAVONI et BLASI obtiennent le plus souvent des réponses négatives.

Nous avons utilisé, d'une part, *Trypanosoma cruzi* et d'autre part un antigène d'espèce, la forme *leptomonas* de *L. tropica*, isolé de la lésion d'un de nos malades, souche « Paul ».

Pour ce dernier antigène, nous avons essayé de pousser plus loin l'analyse au cours d'un essai de fractionnement dont nous donnons plus bas la technique et le résultat.

Les antigènes étant définis, nous avons choisi les réactions suivantes :

— Avec l'antigène de groupe *Trypanosoma cruzi* :

— deux réactions d'agglutination de particules inertes sensibilisées ;

— et une réaction de diffusion sur milieu gélifié.

— Avec différentes préparations de l'antigène d'espèce *L. tropica*, forme *leptomonas* :

— plusieurs réactions d'hémagglutination.

Le sérum des malades a été prélevé le premier jour d'hospitalisation, avant tout traitement.

II. — Réactions d'agglutination à l'antigène de groupe

Cette étude a été faite en collaboration avec notre confrère GIBERT Y. dans le laboratoire du Professeur J. COUDERT.

Les particules que nous avons employées sont :

1° Les particules de collodion.

2° Les particules de bentonite en gel colloïdal.

A — RÉACTION D'AGGLUTINATION DES PARTICULES DE COLLODION (Réaction de Cavelti)

Cette réaction, mise au point en 1947 par CAVELTI et appliquée pour la première fois en parasitologie par J. COUDERT (thèse de M. COLY, Lyon, 1955) est une réaction d'accouplement antigène-anticorps.

L'antigène est constitué par l'extrait purifié de *Trypanosoma cruzi* de l'Institut Mérieux de Lyon. Il est fixé sur des particules de collodion, qui servent de support et qui, dans une réaction positive, rendent l'agglutination visible.

L'anticorps est le sérum des malades à tester.

La réaction se fait dans des tubes à hémolyse.

Une fois les particules de collodion préparées, la réaction comporte trois temps principaux :

1° Sensibilisation des particules de collodion.

2° Mise en réaction de celles-ci avec le sérum à étudier.

3° Lecture de la réaction.

Rappel de la préparation des particules de collodion.

Les détails techniques ont été largement exposés par CAVELTI [139] et par J. COUDERT et M. COLY. Nous avons utilisé la technique améliorée par M. COLY.

En voici succinctement les différents temps :

1° Mise en suspension dans de l'eau bidistillée des particules de collodion à partir d'une solution de collodion dans l'acétone.

2° Elimination totale de l'acétone par aspiration sous vide.

3° Elimination des particules trop petites et trop grosses par plusieurs séries de centrifugations. Lavage des particules à l'eau distillée.

4° Ajustage de la suspension de collodion à une densité étalon (n° 2 de l'échelle Mac-Farland).

La suspension obtenue est prête à être employée. Elle est conservée en flacons stériles et reste stable de 3 à 6 mois.

Le temps nécessaire pour cette préparation est de 15 jours environ.

— *Solution antigénique,*

L'extrait de *Trypanosoma cruzi* est présenté en ampoules scellées stériles. La préparation de la solution est simple : il suffit de reprendre le contenu sec d'une ampoule par 2 ml d'eau distillée pour obtenir extemporanément une solution à dilution de 1/200.

— *Sensibilisation des particules de collodion.*

Dans un tube à hémolyse, on met :

III gouttes de la suspension de collodion ;

III gouttes de la solution antigénique.

On laisse incubé 5 à 10 minutes à la température du laboratoire.

— *Mise en réaction des particules sensibilisées avec le sérum.*

Après ce délai de contact, on ajoute dans le même tube :

III gouttes de sérum à tester, préalablement décomplémenté.

On agite pour homogénéiser. On laisse ensuite la réaction incubée 1 à 2 heures, toujours à la température du laboratoire, en agitant le tube de temps en temps.

— *Lecture de la réaction.*

Ce délai passé, on centrifuge le tube pendant 2 minutes à 1 750 tours/minute. On agite pour remettre le culot en suspension.

On regarde par transparence le liquide du tube.

La réaction est positive quand il s'y forme des agglutinats en flocons.

Quand la réaction est négative, le liquide reste transparent et aucun agglutinat ne s'y forme.

— *Contrôle.*

Pour chaque réaction, nous faisons deux témoins :

I témoin antigène comprenant :

III gouttes de suspension de collodion.

III gouttes de solution antigénique.

III gouttes de sérum physiologique.

II témoin sérum comprenant :

III gouttes de suspension de collodion.

III gouttes de sérum du même malade.

III gouttes de sérum physiologique.

— *Notation.*

Le report se fait de la façon suivante :

— = aucune agglutination.

+++ = agglutination à gros amas, de 1 à 1,5 mm (et plus) de diamètre.

++ = agglutination à amas un peu moins importants et moins nombreux.

++ = agglutination à amas nettement plus petits.

± = agglutination nettement visible.

± = agglutination dont les amas sont à la limite de la visibilité.

Cette réaction est quantitative : pour connaître le taux d'anticorps d'un sérum donné, il suffit de pratiquer la réaction sur diverses dilutions du sérum dans le sérum physiologique. Les dilutions que nous avons faites vont du 1/10 au 1/800 et plus, suivant la richesse du sérum en anticorps.

— *Résultats obtenus.*

Sur les 22 sérums de malades que nous avons éprouvés, nous avons obtenu les résultats suivants :

Résultats négatifs : 7, soit 32 %.

Résultats positifs : 15, soit 68 %, qui suivant le titre du sérum se répartissent ainsi :

1 cas positif jusqu'au 1/800.

5 cas positifs jusqu'au 1/400.

7 cas positifs jusqu'au 1/200.

2 cas positifs jusqu'au 1/100.

(Tableau II, page 75, colonne 4).

B. — RÉACTION D'AGGLUTINATION DES PARTICULES DE BENTONITE.

(Réaction de Bozicevich)

Etudiée par BOZICEVICH et coll. en 1951 avec l'extrait de trichine, appliquée ensuite par d'autre à l'étude de l'ascaris, du kyste hydatique, etc... elle a été appliquée cette année par J. COUDERT au diagnostic des Trypanosomiasés, de la Toxoplasmose, de l'anguillulose, de la Distomatose, de l'Echinococcose, de l'Hydatidose. Les résultats ont fait l'objet de la thèse de notre camarade Y. GIBERT [162] qui a étudié en même temps nos sérums par cette technique.

Le principe de celle-ci est identique à celui du collodion. La bentonite est une argile colloïdale, donnant des particules de 1 à 2 microns.

Les sérums éprouvés, l'antigène employé à une dilution moins forte (1/50) sont les mêmes que précédemment. Les réactions ont été effectuées simultanément.

— *Préparation de la solution de bentonite.*

On met 0,7 à 0,8 gramme de bentonite C en suspension dans de l'eau distillée. Puis, on sélectionne les particules de tailles identiques par une série de centrifugations. Les particules valables sont recueillies entre 1 300 et 1 600 tours par minute.

— *Préparation des particules sensibilisées.*

Ces particules sont mises en présence de l'antigène : ici, il est nécessaire d'employer une concentration d'antigène 4 fois plus élevée que

dans la réaction de Cavelti. On reprend donc le contenu de l'ampoule par 0,5 ml d'eau distillée

On met dans un tube :

1 ml de la suspension de bentonite.

2 ml de la solution antigénique.

On laisse en contact pendant 24 heures à + 4° C et on colore par le vert brillant ou le bleu de méthylène. Les particules colorées, sensibilisées, sont mises en solution physiologique tamponnée de pH 7,3.

— *Réaction.*

On met en présence le sérum et les particules sensibilisées et colorées dans des cupules à raison de :

III gouttes de dilution sérum pour

1 goutte de particules sensibilisées en suspension.

On agite les cupules pendant 20 à 30 minutes au moyen d'un agitateur de Kline.

— *Lecture.*

Elle se fait au microscope.

La réaction est notée suivant les proportions des particules agglutinées :

— = Pas de particules agglutinées.

+ = 1/4 de particules agglutinées.

++ = 1/2 de particules agglutinées.

+++ = 3/4 de particules agglutinées.

++++ = Toutes les particules sont agglutinées.

— *Résultats.*

Sur les 22 sérums testés, nous avons obtenu, selon cette réaction :

Résultats positifs : 17 cas, soit 77,3 %.

Résultats négatifs : 5 cas, soit 22,7 %.

La réaction est, comme la précédente, quantitative. La dilution de sérum la plus élevée ayant donné une réaction positive a été le 1/32. Les cas positifs se répartissent comme suit d'après le taux d'anticorps :

— 4 cas positifs au 1/32.

— 3 cas positifs au 1/16.

— 4 cas positifs au 1/8.

— 3 cas positifs au 1/4.

— 3 cas positifs au 1/2.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS. INTÉRÊT COMPARÉ DES DEUX
MÉTHODES D'AGGLUTINATION DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

1^o *La sensibilité.* C'est la qualité que nous avons le plus particulièrement étudiée. La réaction à la bentonite demande une concentration plus forte de l'antigène et une dilution moindre du sérum que la réaction au collodion. Elle est donc, en principe, moins sensible que celle-ci. Le même sérum qui agglutine le collodion après une dilution de 1/800 n'agglutine la bentonite que s'il est dilué au 1/4 (Obs. 23).

Cependant, avec les mêmes sérums de nos 22 malades testés, nous avons obtenu :

— A la réaction au collodion :

2/3 de résultats positifs.

1/3 de résultats négatifs.

et

— à la réaction à la bentonite :

4/5 de résultats positifs

1/5 de résultats négatifs.

Des 5 cas négatifs avec la technique à la bentonite, 4 l'étaient aussi avec la technique au collodion (Obs. 16, 21, 22 et 32) et le 5^e était positif au collodion (Obs. 13).

Des 7 cas négatifs au collodion, 3 se sont avérés positifs à la bentonite (Obs. 19, 24 et 36).

(Tableau II, page 75, colonnes 4 et 5).

Donc, malgré une moindre sensibilité devant un sérum donné, la réaction à la bentonite est plus souvent positive chez différents malades que la réaction au collodion et paraît plus sensible que celle-ci.

Le paradoxe n'est qu'apparent. En effet, 3 des 7 sérums négatifs au collodion avaient vieilli après le prélèvement et s'étaient partiellement hémolysés (Obs. 19, 24 et 36). Ce sont justement ceux qui se sont avérés positifs à la bentonite. La réaction au collodion se fait habituellement avec des sérums frais, tandis que la réaction à la

bentonite, bien que moins sensible que la précédente, reste positive même pour des sérums partiellement hémolysés. Peut-être les 2 réactions auraient-elles donné des résultats très voisins si elles avaient été pratiquées sur des sérums frais.

Il reste 4 cas négatifs aux 2 réactions (Obs. 16, 21, 22, 32). Les prélèvements de sang ont été faits entre le 2^e et le 4^e mois d'évolution de la maladie pour ces malades comme pour ceux qui étaient positifs. Nous n'avons pas trouvé d'explication satisfaisante à ce silence des 2 réactions.

2° *La technique* de la réaction à la bentonite est plus simple que celle du collodion. La préparation de ces dernières particules demande, en effet, beaucoup plus de temps.

Donc, de sensibilité un peu inférieure mais moins sujette aux causes d'erreurs tenant au vieillissement du sérum, et enfin d'exécution pratique plus simple, la réaction à la bentonite paraît devoir être préférée à la réaction d'agglutination des particules de collodion dans la sérologie leishmanienne.

Encore faut-il au préalable bien établir sa spécificité.

3° *La spécificité.*

Nous n'avons pas eu le temps d'étudier un nombre suffisant de sérums de sujets sains.

Un seul a été testé avec résultat négatif aux deux réactions.

L'étude de la spécificité de nos réactions d'agglutination à l'antigène *T. cruzi* dans la leishmaniose cutanée reste donc à faire. Cette spécificité ne sera établie que par l'épreuve de nombreux témoins et, éventuellement, par la détermination du titre minimum de positivité.

Nous avons essayé de tester nos mêmes sérums avec le même antigène dans une autre réaction. C'est la réaction de diffusion sur milieu gélifié.

C — DIFFUSION SUR MILIEU GÉLIFIÉ (Réaction d'Ouchterlony)

Cette réaction, étudiée par OUDIN, puis par BECHOLD, fut en 1958 l'objet de la thèse de Ch. DOUCHET qui l'a appliquée au diagnostic de Distomatose, de Bilharziose, de Trypanosomiase, d'Anguillulose, de Toenia, de Kyste hydatique et de Botriocéphale.

Elle consiste dans la diffusion de l'antigène et de l'anticorps sur milieu gélifié. Quand les quantités de ces derniers sont équivalentes il se forme une zone de précipitation visible à l'oeil nu.

On taille dans la gélose à 15 % des cupules de 0,5 à 0,7 cm. de diamètre, disposées en triangle équilatéral à 0,5 cm. l'une de l'autre.

On dispose l'antigène et l'anticorps (sérum pur), dans des cupules différentes.

Si la réaction est positive, il se forme au bout de 2 à 4 jours une ligne de précipitation entre les 2 cupules de sérum et d'antigène.

L'antigène, extrait soluble de *Trypanosoma cruzi*, est employé ici au même titre que dans la réaction à la bentonite, soit 1/50.

L'antigène et le sérum étant déposés dans leur cupule respective, on laisse la réaction 48 heures dans l'étuve à 37° C - en atmosphère humide - puis 48 heures à la glacière à + 4° C.

On regarde tous les jours, la réaction pouvant apparaître à partir de 24 heures.

— Résultats.

5 résultats positifs sur 22, soit 22,7 %.

Les sérums positifs le sont aux 2 précédentes réactions à des taux élevés de 1/200 à 1 400 (pour le collodion) et de 1 4 à 1 32 (pour la bentonite) : Obs. 17, 18, 23, 28 et 34.

(Tableau II, page 75, colonne 6).

La diffusion sur milieu gélifié est une réaction spécifique mais qui demande des taux d'anticorps et d'antigène élevés pour obtenir une précipitation visible.

Son intérêt pratique en matière de sérologie des leishmanioses cutanées nous paraît limité.

III. — Réactions à l'antigène d'espèce

Le diagnostic sérologique avec un antigène de groupe nous a ainsi donné des résultats utiles dans les réactions d'agglutination.

Avec le Médecin Lieutenant-Colonel MAÎTRE, Chef du Laboratoire de Bactériologie et de Parasitologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Des Genettes, nous avons cherché dans une deuxième direction.

Nous avons pratiqué des réactions sérologiques en nous servant d'un antigène strictement spécifique, à savoir les corps de leptomonas isolés d'une culture d'un fragment de lésion cutanée d'un malade.

A — RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT.

I. — Préparation de l'antigène.

1° *Origine* : la souche «Paul».

2° *Milieu de culture*.

Le problème étant d'obtenir des quantités très importantes de corps de leptomonas, l'emploi du milieu classique NNN et du milieu de Noller s'avérant incommode pour ces quantités, le Médecin Lieutenant-Colonel MAÎTRE a modifié le milieu de Noller en remplaçant la viande et le sang de cheval par la viande et le sang de chien. Le chien étant un réservoir de virus naturel, il était logique de penser qu'un milieu à la viande de chien serait plus fertile qu'un milieu à la viande de cheval. C'est bien ce qui s'est produit.

— Préparation du bouillon.

Ce milieu est préparé selon le mode habituel de la préparation des géloses nutritives à la macération de viande.

Au moment de faire le mélange, on liquéfie le contenu des tubes au bain-marie. Puis on ajoute le sang défibriné de chien, à raison d'un volume pour 3 volumes de gélose nutritive pour chaque flacon, conservé sur plan incliné sous bouchon en coton stérile.

3° *Ensemencement*.—

On dépose sur la phase solide le fragment de lésion prélevé par biopsie. Pour éviter la contamination microbienne de la culture, on ajoute de la Pénicilline, comme l'a conseillé N. ANSARI [130], à raison de 1 250 UO par centimètre cube de culture.

4° *Intérêt du milieu de Noller modifié*.

a) Avant tout, il n'est pas onéreux.

b) Le sang du chien se procure facilement par simple ponction de veine, alors que le sang de lapin demande une ponction cardiaque qui n'en donne qu'une faible quantité.

c) La multiplication des parasites se fait de façon très abondante : elle commence, en moyenne, à partir du 4^e ou du 6^e jour, au plus tard une semaine, sous forme de leptomonas mobiles. La préparation de l'antigène est possible à partir du 10^e jour.

d) La conservation des souches se fait à la température du laboratoire, de préférence entre 25° et 30° C, en chambre normalement éclairée.

e) L'entretien des souches est simple : il suffit de pourvoir, de temps à autre, le surnageant avec du sérum physiologique et de les repiquer de temps en temps.

II. — La réaction de fixation du complément.

Nous avons utilisé la technique de fixation du complément lente, à froid, par micro-méthode en tubes (SOHIER et coll., [203]).

1° *Nature de l'antigène.*

Il est constitué par des corps de leptomonas intacts, fournis par les cultures sur gélose au sang, vieilles de 10 jours.

On recueille le surnageant riche en parasites par simple décantation en flacons stériles, à la température de 25 à 30° C.

On centrifuge à 6 000 tours/minute pendant 10 minutes.

Le culot est lavé trois fois de suite avec du sérum physiologique à 9 pour mille, phéniqué à 0,30 %, ce dernier produit ayant pour but d'augmenter le pouvoir antigène fixant le complément.

On soumet le produit à une deuxième centrifugation à 6 000 tours/minute pendant encore 10 minutes. Le surnageant est rejeté, le culot repris dans 10 ml de sérum physiologique.*

Cette préparation est souvent très hémolytique, si bien qu'il faut rechercher la dilution optima qui n'entraîne pas l'hémolyse des globules rouges de mouton à 2 %. Par ailleurs le pouvoir anticomplémentaire de la suspension antigénique obtenue est détruit par chauffage au bain-marie bouillant pendant 15 minutes. Un tel traitement s'est montré n'affecter en rien les propriétés antigéniques du produit.

2° *Les sérums.*

Ils proviennent de 22 malades, dont 19 ont été testés simultanément en sérologie de groupe. Pour chacun, deux prélèvements ont été effectués à 3 mois d'intervalle, le 1^{er} dès l'entrée dans le service, soit entre le 2^e et le 4^e mois d'évolution de la maladie, le 2^e, trois mois après, soit 4 à 10 semaines après la fin du traitement, selon le nombre des cures subies.

Les sérums ont été conservés en ampoules scellées, à —20° C jusqu'à l'utilisation. Ils ont été décomplémentés par chauffage à 56° pendant 30 minutes.

3° *Lecture de la réaction.*

Ont été considérées comme positives les réactions à 3° croix au minimum,

4° *Les résultats,*

Sur les 22 sérums des malades testés 2 fois, nous avons obtenu les résultats globaux suivants :

1 seul cas négatif (Obs. 34).

21 cas positifs au moins une fois.

Tout sérum positif au 1^{er} prélèvement est resté positif au 2^e.

Quelques sérums négatifs au 1^{er} prélèvement se sont positivés au 2^e, à un titre faible.

Les cas positifs se répartissent de la manière suivante :

1 cas positif au 1/256.

1 cas positif au 1/128.

7 cas positifs au 1/64.

1 cas positif au 1/32.

10 cas positifs au 1/16.

1 cas positif au 1/8.

La première dilution de sérum a été le 1/8.

(Tableau II, page 75, colonne 7).

De sorte que le pourcentage global des sérums positifs est de 95,65 %. Celui des sérums négatifs est de 4,45 %.

Mais sur les sérums témoins, nous avons obtenu :

— 1^e série de 20 :

13 cas positifs, dont :

1 au 1/64

2 au 1/16.

10 au 1/8.

et 7 cas négatifs.

— 2^e série de 18 :

3 positifs au 1/16 et 15 négatifs.

Les témoins positifs au 1/16 et 1/8 sont des sérums tout-venant adressés pour des investigations diverses, la plupart provenant d'AFN.

5° *Interprétation des résultats et critique de la méthode.*

Devant de tels résultats il est logique de mettre en doute la spécificité et la sensibilité de la méthode.

Sur 22 sérums de leishmaniens authentiques, 21 fixent le complément en présence de l'antigène d'espèce. La sensibilité de la technique semble de 95 %.

Mais près de la moitié des témoins ont présenté une réaction positive à un titre de 1/16. Bien que plusieurs d'entre eux aient pu séjourner en zone d'endémie, il est peu vraisemblable qu'ils aient tous contracté une forme inapparente de la maladie. Il convient donc de rejeter le taux de 1/16 et de n'admettre comme positifs que les taux égaux ou supérieurs au 1/32. Il s'agit là d'ailleurs d'un fait banal dans les réactions de fixation du complément faisant appel à des antigènes bruts divers (grippe, adénovirus, ornithose, etc...). L'unique témoin positif au 1/64 était originaire d'une région d'endémie, la Sicile, il y retournait tous les ans et pouvait avoir contracté la parasitose dans le passé.

Dix sérums seulement dépassent le titre de 1/16 (Obs. 13, 18, 20, 21, 22, 27, 31, 32, 34), les onze autres ont un titre inférieur. Chez ces 21 malades, pourtant tous au même stade évolutif de la maladie, l'éventail des réponses immunologiques est donc très ouvert et englobe 55 % de réponses négatives, si l'on ne tient compte que des positivités supérieures au 1/16. La réaction de fixation du complément avec l'antigène d'espèce est une réaction qui paraît manquer de sensibilité.

Elle est souvent en discordance avec les réactions d'agglutination à l'antigène de groupe : sur les 19 sérums qui ont subi les 3 réactions, il n'y en a que 5 (18, 20, 27, 31, 34) qui donnent des réponses concordantes.

Il faudrait, pour préciser cette sensibilité, étudier ses variations dans le temps chez un grand nombre de malades de manière, en particulier, à déceler le moment de l'apparition, le taux maximum atteint et le moment de la disparition des anticorps fixant le complément.

Parallèlement, pour déterminer la spécificité, les sérums témoins devraient être prélevés chez des sujets qui n'aient jamais séjourné en zone d'endémie.

III. — Facteurs anatomo-cliniques déterminant le titre des anticorps.

Nous avons donc de fortes proportions de réponses négatives :

— 55 % dans la réaction avec l'antigène d'espèce.

— 1/5 à 1/3 dans les réactions avec l'antigène de groupe.

Ceci peut avoir deux causes :

— ou les réactions pratiquées ne sont pas assez sensibles pour certains sérums.

— ou nos préparations ne sont pas antigènes.

Nous ne pensons pas que cette deuxième explication soit la bonne, pour les raisons suivantes :

— La valeur du *Trypanosoma cruzi* comme antigène est établie dans les autres leishmanioses ;

— nos deux antigènes, de groupe comme d'espèce, ont parfaitement réagi « in vivo » chez les malades allergiques ;

— si de nombreuses réponses sérologiques sont discordantes, 5 sont concordantes, et toutes les 5 positives. Aucun sérum n'est négatif à toutes les réactions ;

— enfin, pour ce qui concerne l'antigène leishmanien, le titre élevé de certains sérums positifs indique à la fois la valeur antigène de cette préparation et la présence d'un anticorps immun chez les malades.

L'observation suivante d'un malade atteint de kala-azar apporte une confirmation de la valeur de notre antigène. Nous la devons à l'obligeance du Médecin Lieutenant-Colonel MAÎTRE :

Lam... 22 ans, après 11 mois de séjour dans l'Ouarsenis et le Sud Oranais, présente une anémie avec fièvre rémittente et énorme splénomégalie. 3.200.000 G.R., 1.800 G.B. avec neutropénie à 27 %. Myélogramme normal, sans leishmanies visibles. Formol-leucogélification + + +, hypergammaglobulinémie massive à 39,4 gr au litre. La réaction de fixation du complément pratiquée avec notre antigène leishmanien le 16 septembre 1960, 3 mois et demi après le début de la maladie, est positive au 1/128. Guérison par glucantime 110 gr, en 2 séries de 10 jours chacune.

La spécificité de l'antigène leishmanien, ainsi appuyée par ces critères, nous pouvons admettre que la négativité des réponses est imputable à l'insuffisance du taux des anticorps correspondants dans les sérums testés, et chercher quels sont les facteurs qui font varier ce taux d'un malade à un autre.

Ce n'est pas, nous l'avons vu, une différence dans les durées d'évolution atteintes par nos malades au moment du prélèvement.

C'est la complication lymphatique qui nous paraît influencer le plus la réponse du sérum aux réactions immunologiques. Distribuons

nos malades testés en deux groupes. le 1^{er} comprenant les 9 malades sans réaction lymphatique (1), le deuxième les 15 malades dont la dermatose s'accompagnait d'une réaction lymphatique indiscutable : soit adénopathies avec lymphangite, soit adénopathies plurifocales à distance, soit adénopathies satellites importantes (2).

La comparaison des résultats des réactions sérologiques dans l'un et l'autre groupe fait ressortir les différences qui sont exposées sur notre tableau III, page 78.

— Celles-ci sont peu marquées pour les réactions à l'antigène de groupe ;

— Par contre, la différence est franche et significative avec l'antigène d'espèce : la réaction, positive dans seulement 14 % des cas du 1^{er} groupe, est positive dans 60 % des cas du deuxième. Ainsi la réaction de fixation du complément utilisant l'antigène d'espèce est presque toujours négative dans les leishmanioses cutanées sans participation lymphatique, tandis qu'elle est franchement positive à des taux élevés dans plus de la moitié des cas de leishmaniose compliquée d'atteinte lymphatique.

Ce reflet humoral de la participation lymphatique nous paraît encore plus marqué dans les formes compliquées de lymphangite, où la réaction à l'antigène d'espèce nous a donné une réponse positive. Elle paraît ainsi atteindre la sensibilité de 100 %, mais nous l'avons pratiquée sur un trop petit nombre de cas (3 cas) pour pouvoir l'affirmer.

Tout se passe donc comme si certains anticorps circulants du Bouton d'Orient n'atteignaient un taux décelable que lorsque la dermatose est compliquée de lymphangite ou d'adénopathies importantes.

En l'absence de cette détermination, le parasite restant localisé à la peau, ces anticorps ne peuvent être décelés.

Mais il semble exister souvent des anticorps correspondant à l'antigène de groupe et il existe toujours une allergie cutanée spécifique. On est en droit de supposer que cette allergie s'accompagne d'un reflet humoral spécifique trop discret pour être décelé par les techniques habituelles.

(1) Obs. 14, 16, 19, 21, 26, 28, 35, pour les malades testés à l'antigène de groupe ; et 14, 19, 21, 28, 29, 33, 35, pour les malades testés à l'antigène d'espèce.

(2) Obs. 12, 13, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 31, 32, 34, 36, pour les malades testés à l'antigène de groupe ; et 12, 13, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 31, 32, 34, 36, 37, pour les malades testés à l'antigène d'espèce.

TABLEAU II

Etude clinique			Etude biologique						
N° Obs.	Formes Clini- ques (2)	Réaction Lymphatique (3)	Antigène de groupe			Antigène d'espèce R.F.C. (7)	I.D.R.		Durée d'évolu- tion de la maladie (10)
			Cavelti (4)	Bozi- cevich (5)	Ouchter- lony (6)		T. <i>Cruzi</i> (8)	L. <i>Tropica</i> (9)	
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
1	H	A+ / —	Np	Np	Np	Np	Np	+	3 mois
2	M	A+L	Np	Np	Np	Np	Np	+	2 mois
3	H	A+L	Np	Np	Np	Np	Np	+	2 mois
4	M	Ad	Np	Np	Np	Np	Np	+	3 mois
5	H	A+ / —	Np	Np	Np	Np	Np	+	1 m. 1/2
6	M	Ad	Np	Np	Np	Np	Np	+	3 m. 1/2
7	M	Ad	Np	Np	Np	Np	Np	+	4 mois
8	H	Ad	Np	Np	Np	Np	Np	+	2 m. 1/2
9	S	Ad	Np	Np	Np	Np	Np	+	1 mois
10	H	A+	Np	Np	Np	Np	Np	+	8 mois
11	H	A+	Np	Np	Np	Np	Np	+	4 mois
12	S	A+	1/200	1/8	nég.	1/16	+	+	2 m. 1/2
13	M	A+++	1/200	nég.	nég.	1/64	+	+	1 m. 1/2
14	S	0	1/400	1/32	nég.	1/8	+	+	2 mois
15	M	A+	Np	Np	Np	Np	+	+	3 m. 1/2
16	H	0	nég.	nég.	nég.	Np	+	+	2 m. 1/2
17	H	A+L	1/200	1/32	+	Np	+	+	3 mois
18	H	A+L	1/200	1/16	+	1/64	+	+	1 m. 1/2
19	M	0	nég.	1/2	nég.	1/16	+	+	1 m. 1/2
20	M	A+	1/400	1/8	nég.	1/64	+	+	2 mois
21	H	A+ / —	nég.	nég.	nég.	1/64	+	+	4 mois
22	H	A+	nég.	nég.	nég.	1/64	+	+	4 mois
23	H	A+	1/800	1/4	+	1/16	+	+	2 mois
24	H	A+	nég.	1/4	nég.	1/16	+	+	1 mois
25	H	A+	1/400	1/16	nég.	1/16	+	+	3 mois
26	H	0	1/200	1/2	nég.	Np	+	+	2 mois
27	S	Ad	1/100	1/2	nég.	1/128	+	+	1 m. 1/2
28	M	0	1/200	1/4	+	1/16	+	+	2 m. 1/2
29	H	0	Np	Np	Np	1/16	+	+	2 sem.
30	H	A+	1/400	1/16	nég.	1/16	+	+	25 jours
31	H	Ad	1/100	1/8	nég.	1/32	+	+	1 mois
32	S	A+L	nég.	nég.	nég.	1/64	+	+	3 m. 1/2
33	S	0	Np	Np	Np	1/16	+	+	1 mois
34	H	A+	1/400	1/32	+	nég.	+	+	1 mois
35	S	0	1/200	1/32	nég.	1/16	+	+	2 mois
36	H	A++	nég.	1/8	nég.	1/64	+	+	3 m. 1/2
37	H	A+L	Np	Np	Np	1/256	+	+	15 jours
38	H	A++	Np	Np	Np	Np	+	+	3 sem.

(Légende page 76)

Légende : Np = non pratiqué ; nég. = négatif.

— En caractères italiques : renseignements concernant les formes avec participation lymphatique. Cette participation est précisée dans la colonne (3) par les signes suivants :

A+L = adénopathies + lymphangite ;

Ad = adénopathies diffuses ;

A+, A++, A+++ = adénopathies satellites selon leur importance ;

A+/- = réaction lymphatique douteuse.

— Dans la colonne (2) est précisée la forme clinique de la lésion :

H = humide ; M = mixte ; S = sèche.

Il convient alors d'éprouver les sérums par les techniques de recherche des anticorps dont le titre est très bas, c'est-à-dire d'utiliser des antigènes purifiés, et des moyens permettant d'absorber ces derniers sur une grande surface.

C'est pourquoi nous avons effectué les manipulations suivantes.

B — ESSAIS D'AGGLUTINATION PASSIVE AVEC DES FRACTIONS DE L'ANTIGÈNE D'ESPÈCE

Nous énumérons ci-dessous les antigènes qui ont été préparés et les diverses réactions qui ont été effectuées avec ces antigènes.

I. — Les antigènes.

1° *Extrait total par cryolyse.*

On utilise le même procédé que pour les tréponèmes, c'est-à-dire 3 séries de 15 congélations et de décongélations successives. L'antigène est constitué par le surnageant des 3 séries, recueilli après centrifugation. C'est un liquide opalescent qui constitue un extrait total de leishmanies et qui contient évidemment les fractions lipidiques, protidiques et polysaccharidiques.

2° *Fractionnement.*

Cet antigène de cryolyse a fait l'objet de tentatives de purification destinées à en isoler une fraction protidique, par la précipitation par le sulfate d'ammonium [149] et par traitement au désoxycholate de sodium [185].

II. — Les réactions d'héماغglutination.

Il a été fait appel à des globules rouges sensibilisés par différents procédés de manière à fixer :

— des antigènes, soit protidiques, soit polysaccharidiques dans le cas de la première préparation ;

— des antigènes protidiques dans le cas de la deuxième préparation.

Les techniques de sensibilisation des globules rouges ont été les suivantes :

— pour les réactions avec l'extrait protidique isolé :

- les globules rouges normaux ;
- les globules rouges traités par un enzyme protéolytique suivant la technique classique des recherches des agglutinines irrégulières ;
- les globules rouges tannés ;
- les globules rouges sensibilisés par un complexe azoïque ;
- les globules rouges sensibilisés par le chlorure de ^{chrome} ~~chaux~~ ;

— pour les réactions avec l'extrait brut de cryolyse on n'a utilisé que les trois dernières sortes de ces globules rouges sensibilisés.

Les préparations d'antigène s'étant souvent montrées très hémolytiques il a fallu déterminer la concentration maxima d'antigènes n'altérant pas les globules rouges tannés. De même les sérums doivent être décomplémentés par chauffage et épurés de leurs agglutinines antimouton éventuelles.

Les résultats ont été décevants. Toutes les réactions d'hémagglutination pratiquées avec l'extrait total et l'extrait protéique sur tous les sérums qui avaient été éprouvés à la réaction de fixation du complément ont donné des résultats négatifs.

Cependant nous croyons que la positivité de certaines réactions de déviation du complément établit la présence d'un antigène dans la forme végétative du parasite. Il semble donc que la cryolyse le dénature et que nous ne l'avons pas isolé du corps des parasites. Peut-être obtiendrait-on des réponses positives dans les réactions sérologiques dont l'antigène serait les fractions lipidique ou polysaccharidique des flagellés de culture de *Leishmania tropica*.

Au terme de cette étude immunologique et allergologique de la leishmaniose cutanée, nous pouvons formuler les conclusions suivantes :

1° *En pratique*, l'intradermo-réaction, de préférence avec *Leishmania tropica*, semble tout au plus permettre d'exclure le diagnostic de Bouton d'Orient.

Parmi les réactions d'agglutination des particules avec l'antigène *Trypanosoma cruzi*, seule la réaction de Bozicevich possède une sensibilité convenable. Mais sa spécificité n'est pas formellement établie et elle n'est pas d'un usage courant.

La réaction de fixation du complément avec l'antigène d'espèce, forme leptomonas de *Leishmania tropica*, possède une spécificité satisfaisante lorsque le titre est supérieur au 1/16. Mais sa sensibilité est insuffisante, surtout dans les formes sans atteinte lymphatique.

Pour savoir si les réactions d'hémagglutination passive avec l'antigène d'espèce sont valables, il faudrait utiliser des fractions antigéniques différentes de celles que nous avons isolées.

Nous n'avons donc pas déterminé le moyen de diagnostic à la fois simple et irrécusable que nous cherchions.

2° *Sur le plan biologique* la réponse générale de l'organisme au parasite du Bouton d'Orient n'est constamment positive que dans le domaine de l'allergie cutanée. Chez de nombreux malades, la mise en évidence d'anticorps sériques est difficile, de nombreuses réactions sensibles sont négatives. La Leishmaniose cutanée reste, à bien des points de vue, une maladie localisée.

Cependant, il existe dans le Sud Algérien un parasite lymphotrope et plus de la moitié des malades atteints du Clou de Biskra sont porteurs de déterminations lymphatiques. Chez nombre de ces derniers, la réaction de fixation du complément à l'antigène d'espèce décèle des anticorps sériques à un titre élevé.

(Tableau III)

TABLEAU COMPARATIF DES REACTIONS SEROLOGIQUES
Relations des résultats avec la participation lymphatique

Réactions	Formes testées sans participation lymph.			Formes testées avec participation lymph.			Formes lymphangi- tiques seules		
	Nbre	Nbre de +	% de +	Nbre	Nbre de +	%	Nbre	Nbre de +	% de +
Cavelti	7	4	57	15	11	73	3	2	66
Bozicevich	7	5	71	15	12	80	3	2	66
R.F.C.	7	1	14,2	15	9	60	3	3	100

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

THERAPEUTIQUE

I. — Introduction

L'évolution du Bouton d'Orient se faisant toujours à plus ou moins longue échéance vers la guérison spontanée, chacune des nombreuses méthodes thérapeutiques appliquées avant et depuis l'apparition du Glucantime, a pu revendiquer sa part de succès.

C'est ainsi qu'ont été employés, avec des fortunes diverses, les antiseptiques locaux administrés en topiques, en scarifications et en injections péri-lésionnelles, ainsi que les antibiotiques administrés par voie générale, intra-véineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée. On a aussi préconisé l'excision chirurgicale des lésions, la vaccinothérapie et les immuno-transfusions. Tous les antibiotiques se sont avérés inefficaces, sauf à l'encontre de la surinfection.

De tout cet arsenal, l'antimoine s'est rapidement révélé le spécifique des Leishmanioses à partir du moment où, en 1913, NICOLLE l'employa dans la chimiothérapie des Trypanosomiasés. Des résultats démonstratifs ont été obtenus, par VIANNA et MACHADO dans les Leishmanioses américaines en 1914, par DI CHRISTINIA et CARONIA dans le kala-azar méditerranéen en 1915 et, à la même date, par ROGERS dans le kala-azar indien.

L'action de l'antimoine sur les parasites semble être directe, par lyse cytoplasmique puis nucléaire, suivie de l'éclatement de la membrane. L'action indirecte par spléno-contraction ou par stimulation du système réticulo-endothélial n'est plus admise [11].

Les premiers auteurs employaient ce métal sous la forme d'un dérivé inorganique - l'émétique. Très vite on se heurta à la toxicité et aux réactions d'intolérance provoquées par ce dérivé. Ainsi était posé aux chimistes le problème d'élaborer un composé d'antimoine contenant la proportion la plus élevée possible de ce métalloïde et qui soit à la fois efficace, stable et non toxique.

On s'orienta d'abord vers les dérivés inorganiques de l'antimoine trivalent : les tartrates doubles (émétique de potasse, émétique de sodium) et la Fouadine. Ces produits sont surtout actifs dans les Bilharzioses.

Les dérivés organiques sont nombreux et mieux tolérés. Nous en citons les principaux :

— L'antimonio-thiomalate de lithium (Anthiomaline) qui est un dérivé trivalent, employé par BENHAMOU dans le kala-azar infantile,

— Les dérivés pentavalents sont les meilleurs :

— Uréastibamine qui, malheureusement est instable, provoque des arthralgies et des éruptions cutanées ;

— Gluconate d'antimoine (Solustibosan ou Bayer 561) ;

— L'amino-phényl-stibinate de méthyl-glucamine (Pentastib) qui nécessite de fortes doses souvent mal tolérées ;

— Le P-amino-phényl-stibinate de diéthylamine (Néostibosan ou Bayer 693) est considéré comme un des meilleurs antimoniés.

II. — Le Glucantime ⁽¹⁾

L'antimoniote de N-méthyl-glucamine (2.618 RP) ou *Glucantime* est le dernier-né des produits stibiés. C'est un sel pentavalent. Les essais cliniques vis-à-vis du kala-azar, du Bouton d'Orient, de la Leishmaniose cutanée américaine, ont tous été concluants. La tolérance sanguine, rénale et hépatique est toujours bonne. Employé en infiltrations locales, injections locales et générales associées, ou par voie générale seule, le Glucantime a acquis depuis 1945 une place prépondérante dans la thérapeutique des leishmanioses.

C'est le médicament que nous avons employé pour traiter nos 38 malades. Nous avons étudié son efficacité et sa tolérance.

(1) Nous remercions vivement la Société Parisienne d'Expansion Chimique S.P.E.C.I.A. de nous avoir fourni une importante documentation bibliographique concernant le glucantime.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

Nous avons appliqué les règles classiques, en faisant deux cures consécutives, une d'attaque et une de consolidation, toutes deux à raison de 0,10 gramme par kilog de poids et par jour. Les doses totales sont pour la cure d'attaque de 90 gr pour un adulte, soit 1,50 gr par kilog de poids et pour la cure de consolidation de 45 gr.

Chaque série durait 15 jours, les deux séries étant séparées par un intervalle de repos de 15 jours. On ne faisait qu'une injection par jour.

Les deux premiers jours, on en faisait 0,05 gr par kilog de poids.

La voie intra-musculaire était la seule employée, en raison de la dissémination lymphatique.

Presque tous nos malades ont été traités selon ce schéma sauf quelques exceptions :

— Quelques-uns, complètement guéris après 90 gr, n'ont reçu qu'une série.

— 3 malades ont reçu une dose totale de 180 gr, 2 en deux cures successives de 90 gr, le 3^e en 3 cures (90 + 45 + 45) du fait de l'apparition d'une récidive un mois après la fin de la 2^e.

RÉSULTATS :

1° Résultats cliniques :

a) Au point de vue cutané :

Les lésions humides régressent rapidement par assèchement et début d'épidermisation dès le 4^e jour. A la fin de la première cure, l'épidermisation est complète, mais il persiste une cicatrice lupoïde souvent irrégulièrement déprimée, dyschromique, dont la périphérie hyperchromique contient un infiltrat réticulé à la vitro-pression.

Les lésions sèches évoluent plus lentement, l'érythème et l'œdème périphériques s'effacent rapidement.

— Dans tous les cas l'infiltrat disparaît après la 2^e cure.

— Un fait mérite d'être signalé : au cours du traitement, chez un malade (Obs. 25), il est apparu de nouvelles papules à distance des lésions initiales, mais ces lésions ont rapidement avorté.

b) Au point de vue lymphatique.

L'action médicamenteuse est rapide sur la lymphangite, plus lente sur les nodules ou les adénopathies. Le cordon noueux devient rapi-

dement imperceptible. Son vestige est reconnaissable à la coloration jaunâtre ou ocre de la peau sus-jacente. Les nodules ont une évolution parallèle à celle des lésions cutanées, et sont remplacés par des taches rouge-vineux ou ocres. Les ganglions sont plus lents à disparaître, mais l'action médicamenteuse est appréciée par la diminution de leur volume et leur résolution totale après les cures.

2° Résultats parasitologiques.

Après la cure d'attaque nous avons effectué, presque systématiquement, une biopsie et une mise en culture, afin de contrôler la guérison parasitologique.

La culture ne s'est révélée féconde que dans un cas (Obs. 17, forme humide), ce qui cadrerait d'ailleurs avec l'aspect papillomateux et hémorragique des lésions cutanées incomplètement cicatrisées.

Ceci ne signifie pas que la guérison clinique et la guérison parasitologique soient simultanées. Souvent les parasites ont complètement disparu, alors que la lésion cutanée est encore loin de la cicatrisation complète. A l'inverse, sous des cicatrices cutanées parfaitement épidermisées et paraissant non infiltrées, les parasites peuvent encore végéter pour se manifester par des récidives (Obs. 4). Faire une deuxième cure est donc une attitude prudente.

EFFICACITÉ DU GLUCANTIME

Ainsi l'efficacité du Glucantime est indiscutable. Chez tous nos malades les médications diverses employées antérieurement avaient été absolument inefficaces, tandis que le Glucantime a déclenché et fait aboutir tous les processus de la guérison. Il fait disparaître les parasites des lésions dès la cure d'attaque dans la majorité des cas et la récidive, rare, est rapidement jugulée.

TOLÉRANCE.

Tous nos malades ont fait l'objet d'une surveillance clinique et biologique.

1° *Au point de vue clinique*, nous avons surtout noté des réactions fébriles et des arthralgies.

a) Les réactions fébriles ont été observées chez 15 malades sur 38, à tout moment, mais le plus souvent vers le 3^e jour. Il s'agissait soit d'une fébricule à 37°5 - 38° pendant quelques jours, soit d'un clocher à 39° - 39°5 isolé et sans lendemain. Dans ces cas, il a toujours été pratiqué une recherche d'hématozoaires, qui est restée négative. La

diminution de moitié de la dose pendant quelques jours suffit à faire disparaître les mouvements fébriles.

b) La *vitesse de sédimentation* est augmentée dans la plupart des cas. La plus forte a été de 85 à la 1^e heure et de 120 à la 2^e heure (WESTERGREEN). Souvent cette augmentation coïncide avec une fièvre, une éosinophilie sanguine, une arthralgie ou un début d'éruption cutanée. Elle peut cependant s'observer de façon isolée. Chez un petit nombre de nos malades, environ 5 %, la vitesse de sédimentation est restée normale.

c) Les *arthralgies* ont été présentées par 7 malades. Il s'agit d'un véritable rhumatisme stibié avec manifestations douloureuses mono ou polyarticulaires, prédominant sur la colonne vertébrale et la racine des membres, associé à des myalgies et des douleurs intercostales, sans phénomènes objectifs. Les formes très douloureuses ont été heureusement influencées par une diminution passagère de la posologie quotidienne ou par un traitement adjuvant au Cortancyl à la dose de 10 mgr par jour.

d) *Au point de vue général*, il n'a pas été noté de phénomène particulier. Le poids s'est maintenu sans changement, l'appétit et le sommeil ont été conservés. Il n'y a pas eu de troubles digestifs.

Quelques affections intercurrentes ont évolué, chez certains malades, pendant les cures médicamenteuses, sans être fâcheusement influencées par le produit : une syphilis sérologique (Obs. 12), une amibiase latente (Obs. 22 et 26), une lithiase vésiculaire (Obs. 33) plusieurs gripes A et B (Obs. 3 et 33). Les tests hépatiques de 2 convalescents d'ictère épidémique (Obs. 13 et 14) se sont normalisés pendant la cure. Un autre malade (Obs. 2) a présenté au cours de son hospitalisation une leptospirose ictéro-hémorragique, qui a nécessité une interruption du Glucantime et un traitement pénicilliné. Guérison rapide sans séquelles, permettant la reprise du traitement stibié.

2° *Au point de vue biologique.*

La formule et la crase sanguine, les fonctions hépatiques et rénales ont fait l'objet d'examens répétés avant, pendant et après chaque cure.

— Les fonctions rénales et hépatiques n'ont subi aucune perturbation.

Nous n'avons jamais remarqué d'albuminurie ni d'anomalie du sédiment urinaire, ni de déficit des fonctions glomérulaires et tubulaires, ni de glycosurie.

Il n'y a pas eu non plus d'augmentation de la bilirubinémie, ni de diminution de la prothrombine, ni de modification du coefficient de Maillard. Les réactions de Ducci, Gros et Mac Lagan sont restées normales.

— Il n'y a pas eu de modification des tracés électrocardiographiques.

— Les temps de saignement et de coagulation n'ont pas été modifiés.

— C'est sur le plan hématologique que nous avons constaté à plusieurs reprises des signes discrets d'intoxication ou d'intolérance médicamenteuse, avec :

- pour la lignée rouge : au début du traitement, une petite tendance à l'anémie avec 3.500.000 GR par mm³, suivie assez rapidement d'une réaction polyglobulique également discrète ;
- pour la lignée granulocytaire, une évolution à peu près parallèle : au début, leucopénie à 4.000 environ, suivie d'une polynucléose surtout neutrophile et éosinophile.

L'éosinophilie a atteint, 4 à 8 % chez 10 malades, 9 à 16 % chez une dizaine d'autres. Deux ont atteint le taux de 18 %.

Ces modifications sont isolées ou associées à d'autres manifestations, arthralgies, érythème, accélération de la vitesse de sédimentation. Elles ont disparu après la 1^{re} cure, certaines ont récidivé à la seconde.

INCIDENTS ET ACCIDENTS.

Nous avons donc observé des incidents mineurs très fréquents : la fièvre ou l'accélération de la vitesse de sédimentation, pratiquement constantes, les arthralgies, l'éosinophilie.

Nous avons observé aussi des accidents plus sévères, mais rares, à type de toxidermie, survenue chez 3 malades. Il s'agissait d'un érythème du 9^e jour débutant au point d'injection, prurigineux, se généralisant rapidement, accompagné de frilosité et suivi de desquamation. Chez deux malades (Obs. 13 et 29) le traitement a été interrompu immédiatement, l'éruption a tourné court et on a pu reprendre le Glucantime à petites doses, associé au Cortancyl, moins d'une semaine après. Pour le troisième malade (Obs. 21), traité à l'extérieur, la série médicamenteuse n'a pas été interrompue, et il s'est installé une véritable érythrodermie qui a desquamé pendant une quinzaine de jours.

— Le zona consécutif au traitement par antimoine est connu. Nous en avons observé 3 cas.

Au passif du Glucantime, il faut ajouter enfin son pouvoir sensibilisant à l'égard du personnel traitant. Un infirmier et une infirmière, qui le manipulaient quotidiennement, ont présenté des phénomènes de sensibilisation. Chez l'un, s'est développé un eczéma de la main gauche et un érythème diffus du visage. Le test épicutané au Glucantime était nettement positif avec réactions focales. L'éviction et une cure de désensibilisation ont permis, au bout de 4 semaines, une nouvelle adaptation du sujet. Chez l'autre, le contact avec le médicament et le séjour dans la pièce où on le manipulait, provoquaient régulièrement des accès de dyspnée et de dysphagie, pour lesquels on n'a pas pratiqué de test.

En définitive, nos observations confirment entièrement ce qu'on savait sur la tolérance et la faible toxicité du Glucantime.

En matière de leishmaniose cutanée, ce sel d'antimoine pentavalent, employé isolément ou associé à la Pénicilline, constitue une médication largement suffisante.

CHAPITRE II

Suggestions prophylactiques

La prophylaxie de la leishmaniose cutanée a été ces dernières années réalisée ou tentée par de véritables campagnes, utilisant de grands moyens.

En Sicile, en Calabre, ce n'est pas contre la leishmaniose que la campagne prophylactique a été dirigée, mais contre le paludisme. La pulvérisation d'insecticides rémanants par de grands moyens mettant en jeu des hélicoptères sur de larges surfaces, a provoqué, avec la destruction du moustique, l'éradication du paludisme. Elle a entraîné simultanément une deuxième conséquence heureuse, qui paraît ne pas avoir été recherchée, la disparition des phlébotomes et la très nette diminution de l'endémicité leishmanienne.

En URSS, des campagnes de vaccination systématique ont été effectuées avec des résultats, semble-t-il satisfaisants [168].

Dans les conditions opérationnelles actuelles de la zone d'endémie algérienne la protection des sujets réceptifs par ces deux moyens paraît difficile à réaliser. De même, la destruction du réservoir de virus animal est impossible.

La protection passive du sujet sain nous paraît la seule mesure qui soit actuellement applicable et dont on puisse attendre des résultats. Il ne s'agit pas d'utiliser des moustiquaires qui sont inefficaces, ni des phlébotomaires qui ne seraient pas employées à Biskra, parce qu'il y fait trop chaud. Or on ne peut non plus préconiser la vitaminothérapie B 1 intensive systématique dont l'effet répulsif n'a jamais été démontré. Il semble logique de proposer l'emploi généreux de topiques répulsifs, qui ont fait leur preuve dans la prophylaxie du paludisme.

CONCLUSIONS

I. — Les cas de leishmaniose cutanée contractés à Biskra et dans ses environs et que nous avons observés ne se prêtent pas à la classification en deux types distincts, rural et urbain, proposée par les auteurs russes. Formes sèches et formes humides ont été contractées indifféremment en ville et dans la steppe, ont coexisté chez plusieurs malades et ont évolué à la même allure vers l'ulcération.

II. — Dans plus de la moitié des cas la dermatose s'accompagne d'une atteinte lymphangitique ou polyadénopathique subaiguë, qui est un élément du diagnostic positif sur lequel les premiers auteurs avaient insisté. Le parasite de Biskra paraît particulièrement lymphotrope.

Parfois la lymphangite ou l'adénite sont caractérisées au point de constituer une véritable forme clinique, cutanéolymphatique, de la maladie.

Nous avons prouvé la pullulation du parasite dans le système réticulo endothélial lymphatique par la mise en culture d'un fragment de vaisseau atteint.

III. — L'allergie cutanée des malades vis-à-vis de l'antigène de groupe, *Trypanosoma cruzi*, est connue.

Parallèlement nous avons constaté chez tous les malades une allergie franche à l'antigène d'espèce représenté par les corps de leptomonas de culture de *Leishmania tropica*.

On peut admettre que cette allergie est la réponse du système réticulo-endothélial au développement du parasite dans le conjonctif cutané.

IV. — Nous avons décelé chez certains malades un deuxième aspect de la réponse immunologique générale de l'organisme à l'agression : la présence de certains anticorps sériques :

— Les uns, anticorps de groupe, agglutinent les particules sensibilisées à l'antigène constitué par l'extrait brut de corps de *Trypanosoma cruzi*. Ces réactions sont quantitatives, mais leur sensibilité

et leur spécificité demandent à être précisées par des études complémentaires.

— Les autres anticorps d'espèce, fixent le complément en présence de l'antigène spécifique constitué par les corps de culture de *Leishmania tropica*.

La réaction est quantitative. Elle paraît spécifique et caractéristique de la maladie quand le titre des anticorps dépasse le 1/16.

V. — C'est dans les formes avec participation lympho-ganglionnaire importante que le titre des anticorps d'espèce est le plus élevé et facilement décelable. Mais l'existence d'une allergie cutanée chez tous les malades permet de supposer chez tous la réalité d'un reflet humoral spécifique, que seules des techniques utilisant des fractions purifiées d'antigène, dans des réactions très sensibles, permettraient peut-être de déceler.

VI. — La culture des formes leptomonas est facilitée par l'emploi de viande et de sang de chien aux places de viande et de sang de cheval dans le milieu de Noller.

VII. — Le Glucantime est un médicament efficace de la Leishmaniose cutanée. Les incidents qu'il provoque le plus souvent sont réaction fébrile et rhumatisme stibié, tous deux bénins et fugaces.

VIII. — L'éradication de la maladie des oasis sahariennes paraissant actuellement impraticable, la protection passive des sujets sains par l'emploi de topiques répulsifs est proposée.

Vu : *Le Doyen*
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
M. THIERS

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 5 octobre 1960

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

A. — PARTIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE (GLUCANTIME)

1. ANDRÉ R., BRUMPT L., DREYFUS B., PASSELECQ A. et JACOB S. — Leishmaniose cutanée, leishmaniose cutanéoganglionnaire et kala-azar transfusionnel. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, t. 73, 854-860.
2. ANSARI N. — Leishmaniose cutanée et cutanéoganglionnaire. *Encyclop. Méd. Chir. « Maladies Infectieuses »*, 9, 1956, 8094A¹⁰, 1-12.
3. ANSARI N., MOFIDI Ch. et CHAFA. — Effet thérapeutique de l'antimoniate de méthyl-glucamine dans la leishmaniose de l'homme. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, n° 9-10, 549-552.
4. ANSARI N. — Quelques observations concernant la leishmanisation prophylactique en partant des cultures pures. *C.R. Soc. Biol.*, 1945, t. 139, 896-897.
5. ANSARI N., MOFIDI et CHOJA-JADE M. — Action in vitro et in vivo de l'antimoniate de N=méthyl-glucamine sur *L. tropica*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, 43^e ann., 546-549.
6. ANSARI N. et MOFIDI Ch. — Contribution à l'étude des « formes humides » de leishmaniose cutanée. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, 43, n° 9-10, 601-607.
7. ARRIGHI F. — Leishmaniose cutanée multiple (clou de Biskra). *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1957, 64, 752.
8. ARDAILLOU et NAJEAN. — Traitement de leishmanioses. *Vie Médicale*, Paris, 1955, 36, 1.119-1.125.
9. BADER R. — Contribution à l'étude du B.O. (Clou de Gafsa). *Thèse Montpellier*, 1909.
10. BEHJET Houloussa. — Leishmaniose cutanée ou B.O. *Hyg. Méditerranéenne*. 1^{er} Congrès Intern. Marseille, 20-25 sept. 1932.
11. BENHAMOU Ed. — Kala-azar. *Encyclop. Méd.-Chir. « Maladies Infectieuses »*, 8, 1935, 1^{re} Ed., 8093, 1-15.
12. BIEBER P. et NONCLERQ E. — Un cas de L.C. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1956, 63, 63-64.
13. BLANC et CAMINOPETROS J. — Enquête sur le B.O. en Crète. *Ann. Inst. Pasteur*, 1921, XXXV, 151 ; *Hyg. Méditerran.* 1^{er} Congrès Intern., Marseille, sept. 1932.

14. BORDA J.M., KUSMINSKY M. et POLAK M. — Un cas de leishmaniose exotique (Un caso de leishm. exotique). *Prensa Med. Argentina*, mai 1949, 36, n° 19, 881-882.
15. BORDIER A. — Le B. de Biskra et la véruge. — *Arch. de Méd. navale*, 1880, XXX, 382.
16. BOUQUET. — *Thèse inaugurale*, Paris, 1887.
17. CALI G. — Leishmaniose méditerranéenne chez l'adulte. *Ann. Inst. Pasteur*, 1921, XXXV, 151 ; *Hyg. Méditerran.* 1^{er} Congrès Intern., Marseille, sept. 1932.
18. CAMINOPETROS J. — Les leishmanioses en Grèce. Données épidémiologiques et expérimentales. *Hyg. Méditerran.* 1^{er} Congrès Intern. Marseille, 1932.
19. CANOVA R. et LELONG Y. — Nouveaux cas de « clou de Mila ». *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1958, 36, 4, 479-482.
20. CARTEAUD A. et OSSIPOWSKI B. — Aspects de la leishmaniose cutanée lupoïde. Intérêt diagnostique du dermogramme. *Presse Méd.*, 1958, t. 66, 2.065-2.067.
21. CECCARINI. — Le « Glucantim » dans la thérapeutique de la L.C. *Ann. Ital. di Derm. e di Sifil.*, 1946, n° 6, 490.
22. CHARPY, CALAS, TRAMIER. — B.O. à forme lupoïde. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1951, 58, 633.
23. CIVATTE A. — « Leishmanioses ». *Précis de Dermatologie*, 5^e éd. Masson et Cie, pp. 355 et 942-946.
24. COLAS-BELCOUR J. et RAGEAU J. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, 49, 1.116.
25. COLE A.C.E. — Cutaneous leishmaniasis in East Africa. *East Africa M.J.*, 1942, 19, 199-200.
26. COLONIEU L. — Au sujet du B.O. en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1941, 19, n° 3, 358-359.
27. CONRAD A.H., MANSON R.C., GRANT PETERKIN G.H. — Leishmaniose cutanée. *Arch. of Derm. and Syph.*, oct. 1950, t. 62, n° 4, 502-509.
28. CORNEJO A. — Leishmaniose cutanéomuqueuse américaine. Du traitement par le glucantime (Note préliminaire). *Prensa Med. Arg.*, 1951, 38, 14, 819-823.
29. CORNEJO A. — Leishmaniose cutanée et muqueuse américaine. Notre expérience dans le traitement par le glucantime. *Prensa Med. Arg.*, 1955, 42, 22, 1.605-1.606.
30. CORREA A. et ELISABETHSKY M. — *Thèse 3^e Congrès Brésil d'O.R.L.* Sao-Paulo, juill. 1951, 9 pages.
31. CUNNINGHAM D.D. — Scientif. mem. by med. Offic. of the army of India, Part 1, 1884, Calcutta 1885.
32. DAGUET G. — Leishmaniose cutanée méditerranéenne. Son traitement. *Bull. Ass. Méd. Haïtienne*, 1951, 3, 5-6, 9-15 ; *Rev. Med. Moyen Orient*, 1951, 1, 52-58.

33. DEGOS R. — « Leishmanioses ». *Dermatologie*, Collection Méd. Chir., p. 740. Flammarion Edit.
34. DEGOS R., DELORT J. et OSSIPOWSKY B. — B.O. Incubation de 3 ans. Dermogramme. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1958, 65, 123-125.
35. DEGOS R., CARTEAUD A. et OSSIPOWSKI B. — Leishmaniose lupoïde géante. Dermogramme. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1957, 64, 359-360.
36. DEPIEDS R., COLLOMB H. et MATHURIN L. — Leishmanioses cutanées multiples. Lésions déjà anciennes. Intérêt de l'intradermo-réaction. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1957, 64, 751-752.
37. DEPIEDS R., COLLOMB H., MATHURIN L. et RANQUE J. — L'intradermo-réaction à « *Trypanosoma equiperdum* » dans le B.O. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, t. 51, 501-504.
38. DONATELLI G. — Glucantim-infiltrazione nella leishmaniosi cutanea. *Ann. Ital. Derm. Sifil.*, 1949, 4^e année, n° 6, 1-7.
39. DOUCAS Ch. (Athènes). — B.O. guéris par glucantime. Soc. Franç. Derm. et Syph. (9-11-50) in *Presse Méd.*, 1951, 59, 4, 70.
40. ESCHER D. et LAHAM Ed. — Quelques considérations sur 1 cas de L.C. de la face traitée par la quinaquine. *Rev. Méd. Moyen Orient*, Beyrouth, 1948, t. 5, n° 2, 223-226.
41. ESCHER D. et LAHAM Ed. — Le traitement des L.C. par l'antimoniate de N-méthyl glucamine (Glucantime ou 2.168 RP). *Lyon Méd.*, 1953.
42. FOLEY H. — Le B.O. dans le Sahara algérien. Congrès Ass. Franç. Avanc. des Sci., Constantine, avril 1927 in *Algérie Méd.*, 1928, n° 4, 133-134.
43. FOX H. — Yaws, cutaneous leishmaniasis and Pinto. *J. Am. Med. Assoc.*, t. 123, oct. 1943, 459-462.
44. FRANCHINI J. — Leishmanioses dans les colonies italiennes de l'A.F.N. *Hyg. Méditerranéenne*, 1^{er} Congrès intern., Marseille, 1932, 304-307.
45. FRANÇOIS J. — Anatomie pathologique du B.O. *Thèse* Alger, 1934.
46. FULTON J. — Penicillin in leishmania infections. *Nature*, 18 août 1945, t. 156, 203.
47. GIRARD J. et BONJEAN M. — Sur un cas de leishmaniose cutanée contractée à Biskra. Soc. Franç. Derm. et Syph., Lyon (18-12-58) in *Presse Méd.*, 1959, 67, 17, 701.
48. GIRAUD, BERNARD et VINCENT. — Note sur l'emploi des médicaments à base d'antimoine. A propos d'un cas de kala-azar traité par glucantime. *Arch. Franç. Pédiatrie*, 1954, 11, 659-662.
49. de GRACIANSKY P. et BOULLE S. — Leishmanioses cutanées. *Atlas de Dermatologie*. Maloine édit.
50. de GRACIANSKY P. et GRUPPER C. — Leishmaniose cutanée multiple. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1957, 64, 161-162.

51. GREMLIZA F.G.L. — Epidemische haut leishmaniosm im kindesalter. *Z. Tropen. Med. Parasit.*, 1957, 7, 385-397.
52. GUIDO di Prima. — Note cliniche intorno a casi di leishmaniose cutanée. *Rassegna di Derm. e di Sifil.*, vol. 1, n° 1, mars-avril 1948, 75-88.
53. GUILHOU P.J.B. — *Thèse* Paris, 1833.
54. HADIDA E., MARILL F.G. et TIMSIT E. — Leishmaniose cutanée à forme verruqueuse. *Presse Méd.*, 1952, 60, 50, 1.083.
55. HARANT et RIOUX J.A. — Considerazioni epidemiologichie sulla leishmaniosi nella Linguadoca mediterranea. *Minerva Pediat.* (Torino), 1956, 8, 1-15.
56. HEGOUMENAKIS G. — Le B.O. Monographie, Masson et Cie, 1930.
57. HOMEZ J. — La leishmaniose tégumentaire au Vénézuéla. Présentations de quelques cas guéris par le glucantime et les antipaludiques de synthèse. *Ann. Derm. et Syph.*, 1956, 83, 3, 271-281.
58. HOULOSSA Behjet. — Leishmaniose cutanée ou B.O. *Hyg. Méditerranéenne*, 1^{er} Congrès Intern. Marseille, 1932.
59. JEANSELME E. — Cours de Dermatologie Exotique. Paris 1904, Masson et Cie, 1 vol., 403 p.
60. JEANSELME E. et LANGERON M. — Communication Acad. de Médecine, 28 juillet 1914.
61. JOULIA P. — Leishmanioses. *Encycl. Méd. Chir. « Dermatologie »*, 1^{re} éd., 10, 1936, 10.086, 11-12.
62. KATZENELLENBOGEN I. — Vaccination against Jericho Boil. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1942, t. 36, 28-31.
63. KATZENELLENBOGEN I. — Sur le problème de traitement préventif de la L.C. *Rev. Méd. Franç. de Moyen-Orient*, 1944, 284-290.
64. KOZEVNIKOV P.V. — Classification of manifestations of cutaneous leishmaniasis (Borowsky's disease) based upon the state of reactivity of the patient organism. *Med. Parasit.* (en russe), 1958, t. 27, 387-390.
65. KYRLE et REENSTIERNA. — *Acta Dermato-venereo.*, 1, 1920.
66. LACROUX B. et FRIESS J. — A propos de 21 cas de L.C. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1956, 63, 478-482.
67. LAUGIER P., LEVILLAIN, PAGEAUT, LENYS et BIA. — Leishmanioses cutanées : ulcéreuse, lupoïde, verruqueuse à disposition zoniforme. Guérison rapide par le Glucantime. Réunion Dermato. Strasbourg (28-6-59) in *Presse Méd.*, 1959, 67, 41, 1.563.
68. LAVERAN A. — Leishmanioses. 1 vol., Paris 1917, Masson et Cie Ed.
69. LAVERAN A. — Contribution à l'étude du bouton de Biskra. *Ann. de Dermatologie*, 1880.
70. LAVERDE A. — La leishmaniose américaine dans les Hôpitaux de Bogota (Colombie). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, n° 1, 78-85.

71. LEFRANC M. — Leishmaniose cutanée. Essai de traitement par la pénicilline. Guérison par le glucantime. *Algérie Méd.*, 1949, 153.
72. LEFROU G. — La L.C. au Soudan français. Fréquence de la forme sèche papulo-tuberculeuse. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. 41, n° 9-10, 622-627.
73. LEVINSON L.B. et SKADOVSKAYA N.S. — On the histopathology of cutaneous leishmaniasis. *Med. Parasit. and Parasit. diseases*, Moscou, 1946, 15, 73-81.
74. LISSIA G. — Précisions sur le traitement de la L.C. par l'antimoniote de N=Méthyl-glucamine. *Ann. Derm. et Syph.*, 1951, 78, 3, 356.
75. LOUSTALOT. — Le clou de Biskra. *Thèse Lille*, 1886.
76. MALARD A. — Une petite épidémie de L.C. à Laghouat (Algérie). *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1951, 29, 219-221.
77. MANSON-BAHR P.E.C. — A primary skin lesion in visceral leishmaniasis. *Nature*, 1955, 175, 433-434.
78. MARCHIONINI. — Etudes expérimentales de cas de B.O. *Le Sang*, 1949, 20, 89-94.
79. MARGAROT, RIMBAUD, LOUBATIÈRE, IZARN. — B.O. autochtone. Soc. des Sci. Méd. et Biol. de Montpellier (20-4-51). *Presse Méd.*, 1951, 59, 987.
80. MARZINOWSKY. — Contribution à l'étude du B.O. *Bull. Inst. Pasteur*, 1905, 74-75.
81. MECHIN R. — Quatre nouveaux cas de B.O. du Tell Constantinois traités par quinachrine locale. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1946, t. 24, f. 1, 57-84.
82. MONIATTE M. — Leishmaniose. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1957, 64, 739.
83. MONTPELLIER J. et SENEVET G. — Leishmaniose de la peau et des muqueuses. *Encycl. Méd. Chir.*, « *Maladies Infectieuses* », 1^{re} éd., 8, 1935, 8094 A-8094 B.
84. MOTY. — Le clou de Biskra. *Ann. Derm. et Syph.*, 1893, t. IV, 44.
85. NANTA. — Sur un cas de leishmaniose cutanée autochtone. *Ann. Derm. et Syph.*, nov.-déc. 1945, 319.
86. NICOLLE Ch. et COMTE Ch. — Culture du parasite du B.O. *C.R. Acad. Sci.*, 1908, 146, 842.
87. NICOLLE Ch. et SICRE A. — Reproduction expérimentale du B.O. chez le Singe (*Macacus sinensis*). *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 64, 1.096.
88. NICOLLE Ch. et SICRE A. — Faible virulence de *L. tropica* pour le Singe (bonnet chinois). *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 65, 143.
89. NICOLLE Ch. et MANCEAUX L. — Reproduction expérimentale du B.O. chez le Chien. Origine canine possible de cette infection. *C.R. Acad. Sci.*, 1910, 150, 889.

90. NORONHA T. — Mais quatro casos de leishmaniose cutanea autoctone. *Arg. Path.* (Lisboa), 1958, 30, 105-128.
91. OBERLING Ch. — Remarques sur la pathologie en Iran avec considération spéciale des leishmanioses cutanées. *Rev. de Path. Comparée et d'Hyg. générale*, 1950, t. 50, n° 43, 306-316.
92. PACKCHANIAN A. — Leishmaniasis. *J. Amer. Med. Assoc.*, oct. 1945, t. 129, 544-547.
93. PAGES F. et MANY P. — Une parasitose d'actualité. La leishmaniose cutanée. *Presse Méd.*, 1958, 66, 67, 1.509-1.512.
94. PAGES F., MANY P. et LAPEYRE J. — Remarques cliniques et épidémiologiques sur la leishmaniose cutanée. *Soc. Franç. Derm. et Syph.* (12-6-58) in *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1958, 63, 3, 297-301.
95. PAGES F., MISSON R., LAPEYRE J. et MANY P. — Les problèmes posés par la L.C. chez des militaires rapatriés d'Algérie. *Soc. de Méd. Mil. Franç.* (9-4-59), 4, 120-122.
96. PEREIRA FILHO M.J. — Casos de leishmaniose tegumentar no Rio Grande do Sud. Algumas considerações sobre o diagnostico clinico-laboratorial. *An. Faculd. Medicina* (Porto Alegre), 1949, 9^e ann., 103-117.
97. PEZZAROSSA G. — Primo caso di leishmaniosi cutanea autoctona nella Provincia di Parma. *Giorn. Ital. Derm.*, 1957, 98, 65-72.
98. PIRAME Y. et BECQUET R. — Leishmaniose cutanée du Tchad. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, 51, 170-173.
99. POGGIOLI. — *Thèse inaugurale*. Paris 1847.
100. RAGU J. et SCHNEIDER J. — Traitement d'une L.C. par l'antimoniate de méthylglucamine (2.168 RP). *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1947, n° 1, 38-39.
101. RAMANO S. — Endemia di leishmaniasi cutanea in provincia di Salerno. *La Reforma Medica*, 14 janvier 1949, 64^e année, n° 2, 42-48.
102. RAMIREZ J.I. — Un caso de leishmaniosis de la piel. *Med. Colon.*, 1943, t. 2, n° 1, 143-145.
103. RANQUE J. — Etude clinique et épidémiologique du B.O. *Marseille Méd.*, 1946, 83^e ann., n° 7, 318-334.
104. REYES G. — Quelques aspects de la L.C. à l'Hôpital de San Juan de Dios de Bogota. *Rev. Faculd. Med.*, 1957, 27, 9-12, 371.
105. RICARDO MARMONUS. — Primer caso autoctona de boton de Oriente en Aragon. *Actas Dermo. Sifilog.*, année 41, n° 6, mars 1950, 571-574.
106. RIMBAUD P., RIOUX J.O. et DUNTZE F. — La leishmaniose cutanée autochtone. *Presse Méd.*, 1958, 66, 897-898.
107. RIVELLONI G. — L'antimoniato di N. metil Glucaminia nelle cura della L.C. *Ann. Ital. di Dermat. et sifilog.*, mars-avril 1949, n° 2, 132-134.

108. RUDELLE L. (Ouenza). — L.C. géante de la main. *Cahiers Méd. de l'Union Française*, Alger, janv. 1950, n° 36, 45.
109. RUSSEL. — The natural history of Aleppo. London 1756.
110. SAVY P. — *Traité de thérapeutique clinique*, t. III, p. 3.496 ; t. IV, pp. 77-78.
111. SARROUY, COMBE et CLAUDE. — *L'Algérie Méd.*, n° 3, 1946.
112. SARROUY, COMBE et CABANNES. — *Pédiatrie*, 7-8, 1946.
113. SARROUY, CABANNES et A. BATTANDIER. — *Presse Méd.*, n° 38, 1947.
114. SOHIER. — *Le J. de Méd. de Lyon*, n° 629, 1947.
115. SOHIER, PELLERAT et GIRAUD. — *Presse Méd.*, n° 43, 1946.
116. STANCANELLI P. — Un caso di triplice Bottone d'Oriente. Metastafi per via linfatica. *Giorn Ital. di Malattie Ven. e della Pella*, 1923, 58-67.
117. TASEI. — *L.C. Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1958, 5, 640.
118. TEMINE P. — Guérison rapide d'un B.O. par l'antimonié 2.168 RP. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.* (16 juin 1949), 1949, 295.
119. THIERS H. — Leishmaniose cutanée à forme lupoïde. Sclérome. *Encycl. Méd. Chir. Dermatologie*, 6, 1960, 125-40 A10, 1-4.
120. VALETTE A. — Thérapeutique anti-inflammatoire dans un cas de L.C. Soc. de Méd. de Paris (28-11-58). *Presse Méd.*, 1959, 67, 6, 233.
121. VAUCEL M. — *Médecine Tropicale*, Coll. Méd. Chir., 630-637. Flammarion édit.
122. VERDIER. — Les leishmanioses. *Thèse Paris*, 1908.
123. VERMEIL C. — Chronique des leishmanioses en Tunisie. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1957, 34, 385, 387.
124. VIDAL. — Du Bouton de Biskra. *Sem. Méd.*, avril 1888.
125. VOLLE L. — Sur 50 cas de L.C. observés à Biskra. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1959, 66, 405-408.
126. WEBER. — Etude sur le B. de Biskra. *Recueil Mém. de Méd. Milit.*, 1896, 44.
127. WRIGHT J.A. — *Journal of Med. Research*, janvier 1902.

B. — BIOLOGIE, IMMUNOLOGIE

128. ADLER et ADLER. — The agglutinogenic properties of various stages of the leishmanies. *Bull. Res. Council Israël*, 1955, 4, 1-2.
129. ADLER S. et ASHBEL A. — A note on the metabolism of tissues infected with « *Leishmania donovani* », « *L. infantum* » and « *L. tropica* ». *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1940, t. 34, 207-210.

130. ANSARI N. — Quelques procédés concernant l'utilisation de la Pénicilline dans l'isolement de *L. tropica*. *C.R. Soc. Biol.*, 1945, t. 139, 897-898.
131. ANSARI N. — Action de diverses préparations dénommées « vitamines B1 » sur les cultures de *L. tropica*. *Arch. Institut d'Hessarek (Institut Razi)*, mai 1947, fasc. 5, 78.
132. ANSARI N. et FAGHIH M. — Un nouveau milieu de culture pour *Leishmania*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, t. XLV, 43.
133. ANTOINE et DUCROT. — *Rev. Franç. Etudes Cliniques et Biologiques*, 1957, 11, 81.
134. BENETAZZO et CICCINI. — *Leishmaniosi Fenomeni immunitari*. *Arch. Ital. Sci. Med. Trop. Parasit.*, 1952, 33, 187-226.
135. BOZICEVICH J., TOBIE J.E., THOMAS E.H., HOYEM H.M. et WARD S.B. — A rapid flocculation test for the diagnosis of Trichinosis. *Publ. Health Rep.*, 1951, 66, 806-814.
136. BRUMPT E. — *Précis de Parasitologie*, t. I et II, 6^e éd. Masson et Cie, 1949.
137. BURGER M. — Microscopic observation of collodion particles as indicators of type specific pneumococcus immune reactions. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1943, 28, 1.128-1.139.
138. CANNON P.R. and MARSHALL C.E. — An improved serological method determination of precipitative titers of antisera. *J. Immunology*, 1940, 38, 365-376.
139. CAVELTI P.A. — The Technic of collodion particles agglutination. *J. Immunology*, 1947, 57, 141.
140. CAVELTI P.A. — Studies on the technic of collodion agglutination. Influence of certain qualities of the collodion particles and the proportions of antigen and collodion on the sensitivity and specificity of the reaction. *J. Immunology*, 1944, 49, 365-373.
141. CHEN, CHEN et LI. — Post kala-azar dermal leishmaniosis. *Chin. Med. Journ.*, 1953, 71, 334.
142. COLY M. — Application de la réaction d'agglutination des particules de collodion à quelques parasitoses. *Thèse Lyon*, 1955.
143. CORREA, MOA et NETO V.A. — Intradermoreações com antígeno de culturas de « *L. braziliensis* » submetidas à ação do ultrassom: resultados obtidos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 1957, t. 17, 39-42.
144. CROST A. et RIGGIO T. — Fenomeni immunitari e valore diagnostico della intradermoreazione con vaccino specifico nella leishmaniosi cutanea. (Scritti in onore di A. Pasini). *Giorn. Ital. di Derm. e Sifil.*, 1948, n° 6, 65-75.
145. CORTE, REAL, CAYOLA da MOTTA. — Epidemiologica et profilaxia des leishmaniasis humanas. *Bol. Clin. Hosp. Civ. Lisboa*, 1952, 16, 432-513 ; 1951, 15, 313-367.

146. COUDERT J. — Antigènes lyophilisés en parasitologie. *Presse Méd.*, 1955, 63, 1.080-1.081.
147. COUDERT J. — Mise en évidence des anticorps spécifiques dans quelques helminthiases tissulaires. *Path. et Biol.*, 1960, vol. 8, n° 1-2, 139-144.
148. COUDERT J. — Valeur comparée des éléments de diagnostic de laboratoire dans le dépistage et la conduite du traitement de la distomatose hépatique européenne. *Path. et Biol.*, 1960, vol. 8, n° 1-2, 145-150.
149. D'ALESSANDRO G. et DARDANONI L. — *Amer. J. Syph.*, 1953, 37, 127.
150. DA CUNHA A.M. — Sur la préparation d'un antigène stable pour la réaction de fixation du complément dans les leishmanioses. *C.R. Soc. Biol.*, 191, 129, 991-993.
151. DA CUNHA A.M. — A agglutinação e diagnostico diferencial das leishmanias. *Brasil Medico*, 1938, 52, 849-855.
152. DA CUNHA A.M. — Reaçã de fixação do complemento nas leishmaniosis. *Brasil Medico*, 1939, 53, 89-92.
153. DOSTROVSKY et SAGHER. — The intra-cutaneous test in cutaneous leishmaniasis. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, déc. 1946, 40, 265-269.
154. DOSTROVSKY, SAGHER et ZUCKERMANN. — Isophasic relation following experimental superinfection of leishmania tropica. *A.M.A. arch. Derm. and Syph.*, 1952, 166, 665-675.
155. DUBOVSKY P. — Vaccination de la leishmaniose cutanée. *Med. Parast. and Parasitic Dis.*, Moscou, 1942, 7, 69-74.
156. DOUCHET Ch. — Essai d'application de la réaction de diffusion en milieu gélifié à quelques parasitoses (selon le technique d'Ouchterlony). *Thèse Lyon*, 1958.
157. EISLER D.M. — Influence of collodion particles on the visible end-point in antibody titration. *J. Immunology*, 1941, 42, 405-418.
158. ELISEEV L.N., KOZLOV I.S. et SIDOROVA G.A. — On the natural nidi of cutaneous leishmaniasis of the desert type in Bukhara district of Uzbek S.S.R. *Med. Parasit.* (en russe), 1958, 27, 69-73.
159. FREUND J. — On the nature of the toxin-antitoxin neutralisation studied on collodion particles. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1930, 28, 1.010-1.012.
160. FREUND J. — Toxin-anatoxin reactions on the surface of collodion particles. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1930, 28, 65-70.
161. FREUND J. — On the mecanism of toxin-antitoxin reactions. *J. Immunology*, 1931, 21, 127-137.
162. GIBERT Y. — Application de l'agglutination des particules de bentonite sensibilisées en parasitologie. *Thèse Lyon*, 1960.
163. GIRAUD, RANQUE et CABASSU. — Epidémiologie de la leishmaniose viscérale humaine méditerranéenne, en particulier dans ses

- rapports avec la leishmaniose canine. *Arch. Frse Pédiatrie*, 1954, 11, 337-353.
164. GOODNER K. — Collodion fixation ; a new immunological reaction. *Science*, 1941, 94, 241-242.
165. HAVENS J.W.P., EICHMAN H.L. — Collodion particles agglutination with acute phase serums and immune globulin in viral hepatitis. *J. Immunology*, 1950, 64, 349.
166. HEISCH R.B. — On « *Leishmania adleri* » sp. nov. from lacertid lizards (« *Latastia* » sp.) in Kenya. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1958, t. 52, 68-71.
167. HOARE C.A. — The epidemiological rôle of animal reservoirs in human leishmaniasis and trypanosomiasis. *Vet. Rev. Acoust.*, 1955, 1, 62-68.
168. HOARE C.A. — Cutaneous leishmaniasis (critical review of recent Russian Work). *Trop. Dis. Bull.*, 1944, t. 41, 331-345.
169. HEISCH, GRAINGER and HARVEY. — Isolation of leishmanias from Gerbils. *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1959, July, V. 62, n° 7, 158-159.
170. KIRK. — The differentiation and nomenclature of « *Leishmania* ». *Parasitology*, Feb. 1949, 39, 263-273.
171. KOJEVNIKOV P.V. — The absence of cross immunity between the two of skin leishmaniasis. *Parasitol. Med.*, 1945, t. 3, 82-86.
172. LATYSHEV N. et KRIUKOVA A. — Relations génétiques entre diverses variétés de leishmanies. *Trop. diseases Bull.*, 1955, t. 52, 522-523.
173. LATYSHEV N. et KRIUKOVA A. — Etat actuel du problème de la leishmaniose cutanée. Pluralité du parasite. *Med. Parasit. and Parasitic dis.*, Moscou, 1942, 7, 74-78.
174. LOEB J. — The influence of electrolytes on the cataphoretic charge of collodion particles and the stability of their suspensions. *J. Gen. Physiol.*, 1922, 5, 109-126.
175. LUGINA V.A. — Prevention of cutaneous leishmaniasis in natural foci. *Voennomed Zh.*, Aug. 1959, n° 8 (R.U.S.), 39-42.
176. LUTERAAN Ph.J. — La diffusion en gélose et ses applications à l'étude des micro-organismes. *Ann. Parasitol.*, 1946, t. XXI, 5-6, 356-375.
177. MANSON-BAHR P.E.C., HEISCH R.B. et GARNHAM P.C.C. — Studies in leishmaniasis in East Africa. IV. The Montenegro test in kala-azar in Kenya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1959, t. 53, 380-383.
178. MARCHIONINI. — Etudes expérimentales de cas de B.O. *Le Sang*, 1949, t. 20, 89-94.
179. MOHIUDDIN. — An investigation into the relations ship between the species (parasitic in man) of the germs leishmania. *Indian J. Med. Res.*, 1952, 40, 7-23 et 171-192.

180. OUDIN J. — L'analyse immuno-chimique par la méthode des gels, moyens et technique d'identification des antigènes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, 89, 531-553.
181. PACKCHANIÁN A. — Leishmaniasis. *J. Amer. Med. Ass.*, oct. 1945, t. 129, 544-547.
182. PARROT L., DONATIEN A. et LESTOQUARD F. — L'étiologie des leishmanioses. *Algérie Méd.*, avril 1932, 139-171.
183. PARROT L. et GOUGIS R. — Sur l'agent probable de transmission du B.O. dans les colonies du Niger. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, déc. 1942, t. 21, 268-269.
184. PARROT L. et LESTOQUARD F. — Sur quelques détails de la structure des leishmania. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juill. 1925, t. 18, 541-546.
185. PORTNOY J. et MAGNUSSON H.J. — *J. Immunology*, 1955, 75, 348.
186. RANQUE J., DEPIEDS R. et NICOLI R.M. — Les phénomènes d'immunité dans les leishmanioses. *Path. Biol.*, 1960, vol. 8, n° 1-2, 99-107.
187. RANQUE J., DEPIEDS R. et NICOLI R.M. — Les phénomènes d'immunité en parasitologie. *Path. Biol.*, 1960, vol. 8, n° 1-2, 47-59.
188. RIORDAN J.T. — Collodion particles agglutination tests in detection of antigen derived from tubercle bacilli. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, 49, 622-624.
189. ROMANA C. et CONEJOS. — Intradermo-reaction con antigeno de « S. cruzi » en la leishmaniose tegumentaria americana. *An. Inst. Medicina Regional (Tucuma)*, t. 1, fasc. 3, 1946, 289-296.
190. ROMANA C. et GIL J. — Reaccion de fijacion de complemento con antigeno de cultura de « S. cruzi » en 500 sueros humanas. *An. Inst. Medicina Regional (Tucuma)*, 1946, t. 1, fasc. 3, 297-304.
191. ROY A.N., BANERJEE G., BANERJEE B.N. — A preliminary investigation on the complement fixation reaction in dermal leishmaniasis. *Ann. Biochem. and Exp. Med. Calcutta*, 1955, 15, 109-112.
192. SAGHER, VERBI et ZUCKERMANN. — Immunity of reinfection following recovery from cutaneous leishmaniasis (Oriental sore). *J. Investif. Derm.*, 1955, 24, 417-425.
193. SASLAW S. — Studies on the stability on the histoplasmin collodion agglutination test. *J. of Lab. and Clin. Med.*, 1950, 35, 780.
194. SASLAW S., CAMPBELL C.C. — A collodion agglutination test for histoplasmosis. *Publ. Health Rep.*, 1949, 64, 424.
195. SAVEL J. — Les phénomènes d'immunité dans les helminthiases. *Biol. Méd.*, 1957, 46, 289-395.
197. SENEKJE H.A. — Studies on the culture of leishmania tropica. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1939, 33, 267-269.

198. SENEKJE H.A. — Hematologic and immunologic studies on natural and induced leishmaniasis in Paretics. *Amer. J. Trop. Med.*, 1943, 23, 53-58.
199. SENEKJE H.A. — On the polysaccharide of leishmania tropical. *Amer. J. Hyg.*, 1941, 34, 63-66.
200. SENEKJE H.A. et LEWIS R.A. — Diagnosis of leishmaniasis by slide agglutination. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1944, t. 57, 17-19.
201. SENEKJE H.A. et LEWIS R.A. — In vitro effects of specific immune blood of certain blood and tissue flagellates. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 59, 185-188.
202. SERGENT Ed. et Et., PARROT L., DONATIEN A. et LESTOQUARD F. — Revue historique du problème de la transmission des leishmanioses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, fév. 1933, t. 26, 224-248.
203. SOHIER R., PEILLARD M., GENESTE J. et FREYDIER F. — Microméthode en tubes pour la réaction de fixation du complément appliquée au diagnostic des infections à virus. *Ann. Biol. Clin.*, 1956, 14, 281.
204. TRAWINSKY A. — La sérologie au service de la parasitologie. *Ann. Parasitologie*, 1946, t. 21, 184-198.
205. WEIR J.M. — Technic for demonstrating antibodies against tuberculin in experimental animals with sensibilized collodion pellets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, 46, 47.
206. WILCOCKS C. — Leishmaniasis. *Trop. Dis. Bull.*, 1957, t. 54, 637-641.
207. ZOZAYA J. — Carbohydrates absorbed on colloïd as antigen. *J. of Exp. Med.*, 1932, 55, 326.

TABLE DES MATIERES

Introduction	25
------------------------	----

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

Définition et historique	27
Répartition géographique	28
Réservoirs de virus vecteurs	29

CHAPITRE II

I. - Observations	31
II. - Commentaires sur les aspects cliniques observés	45
1. - Les aspects cliniques de la lésion élémentaire	45
2. - La réaction lymphatique	49
III. - Diagnostic différentiel	52
IV. - Diagnostic positif	53
1. - Arguments de présomption	53
2. - Arguments de certitude	54

DEUXIEME PARTIE

Etude allergologique et sérologique	55
---	----

CHAPITRE I

Etude de l'allergie cutanée par intradermo-réaction	55
---	----

CHAPITRE II

Etude sérologique	59
I. - Introduction - choix des antigènes	59
II. - Réactions d'agglutination à l'antigène de groupe	61
A - Réaction d'agglutination des particules de collo- dion (Réaction de Cavelti)	61
B - Réaction d'agglutination des particules de ben- tonite (Réaction de Bozicevich)	64

C - Diffusion sur milieu gélifié (Réaction d'Ouchterlony)	67
III - Réactions à l'antigène d'espèce	68
A - Réaction de fixation du complément	69
I - Préparation de l'antigène	69
II - Réaction de l'antigène	70
III - Facteurs anatomo-cliniques déterminant le titre des anticorps	72
B - Essais d'agglutination passive avec des fractions de l'antigène d'espèce	76
1 - Les antigènes	76
II - Les réactions d'hémagglutination	76

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I

Thérapeutique	79
I - Introduction	79
II - Le glucantime	80

CHAPITRE II

Suggestions prophylactiques	87
Conclusions	89
Bibliographie	91

